

Aus der
Hautklinik des Ferd. - Sauerbruch - Klinikum
Wuppertal

Dir. Prof.Dr. med. Harald Oberste - Lehn

Untersuchungen zur Empfindlichkeitsprüfung
humanpathogener Pilze mit modernen Antimykotika

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Christa Strehl-Petersen

1979

Aus der
Hautklinik des Ferd. - Sauerbruch - Klinikum
Wuppertal

Dir. Prof. Dr. med. Harald Oberste - Lehn

Untersuchungen zur Empfindlichkeitsprüfung
humanpathogener Pilze mit modernen Antimykotika

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christa Strehl-Petersen



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Tag der mündlichen Prüfung: 4.12.79

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Krüskemper

Referent

gez.: Prof. Dr. Naumann

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Itani

Inhaltsverzeichnis

=====

1. Einleitung
2. Ziel der Arbeit
3. Material und Methodik
 3. 1. Isolierung der Keime
 3. 2. Differenzierung der Keime
 3. 2. 1 Dermatophyten
 3. 2. 2 Hefen
 3. 2. 3 Schimmelpilze
 3. 3. Standardisierung der Testsubstanzen
 3. 4. Wahl des Nährsubstrats
 3. 5. Reihenverdünnungstest
 3. 5. 1 Wirkstofflösung
 3. 5. 2 Beschickung der Nährmedien
 3. 5. 3 Herstellung der Keimsuspension
 3. 5. 4 Inokulum
 3. 5. 5 MHK-Bestimmung
 3. 6. Agardiffusionstest
 3. 6. 1 Herstellung der Platten
 3. 6. 2 Durchführung der Tests
4. Ergebnisse
 4. 1. Testung
 4. 1. 1 Hefen
 4. 1. 2 Dermatophyten
 4. 1. 3 Schimmelpilze
 4. 2. Regressionsgeraden
 4. 3. "Breakpoints"

5. Diskussions der Ergebnisse
6. Schlußbetrachtung
7. Berechnungsgrundlagen für die Regressionsgeraden (Tabellen 6 - 27)
8. Abbildungen 1 - 21: Regressionsgeraden
9. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Zur Therapie von mykotischen Infektionen stehen zur Zeit 8 Wirkstoffe mit klinisch nachgewiesener Wirksamkeit zur Verfügung.

Diese gehören 5 verschiedenen chemischen Stoffklassen an und unterscheiden sich dadurch auch in ihren Eigenschaften z.T. beträchtlich.

Tabelle 1 enthält eine Zusammenstellung der genannten Antimykotika und ihrer wichtigsten Eigenschaften.

Zur Durchführung einer gezielten und effizienten Therapie von Mykosen ist deshalb die Empfindlichkeitstestung der isolierten Erreger notwendig bzw. wünschenswert.

Um eine vergleichende Beurteilung der genannten Antimykotika *in vitro* zu ermöglichen, wurde von BARTMANN und PLEMPER eine neue Testmethodik erarbeitet und 1976 publiziert (1).

Prinzip dieser Methode ist, die verschiedenen Antimykotika im Reihenverdünnungs- und Blättchentest unter identischen Versuchsbedingungen vergleichend auf ihre Wirksamkeit *in vitro* zu prüfen.

Tabelle 1

Charakteristische Eigenschaften der genannten Antimykotika

Präparat	Wirkstoff-Gruppe	Breite des therapeutischen Wirkungsspektrums	Abhängigkeit der Wirkungsintensität in vitro von			Resistenzentwicklung
			Nähr-substrat	Inokulumgröße	Bebrütungsdauer	
Amphotericin B Nystatin Pimaricin	Polyene	mittel (Hefen u. biphasische Pilze)	++	-	-	-
Clotrimazol Miconazol Econazol	Imidazole	breit (Hefen, Dermato-phyten, biphasische Pilze, Schimmelpilze)	+++	+++	+ / ++	-
5-Fluorcytosin	Cytosin-Derivat	schmal (Hefen, Schimmelpilze)	++++	++	++	++
Griseofulvin	keine Gruppenzugehörigkeit	schmal (Dermato-phyten)	+	-	++	-
Tolnaftat	keine Gruppenzugehörigkeit	schmal (Dermato-phyten)	-	-	-	-

2. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die von BARTMANN und PLEMPPEL beschriebene Testmethodik hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit bei einer größeren Anzahl verschiedener, frisch aus Patientenmaterial isolierter Pilzstämmen zu überprüfen, Regressionsgeraden durch Korrelation der MHK-Werte mit den Hemmhofgrößen im Agardiffusionstest zu erstellen, und für die systemisch anwendbaren Antimykotika "breakpoints" festzulegen.

Der "breakpoint" ist der Grenzpunkt der Empfindlichkeit in vivo, welcher sich aus der Korrelation der erreichbaren Wirkstoffkonzentration am Ort der Infektion zur MHK des jeweiligen Erregers in vitro ergibt.

3. Material und Methodik

3. 1 Isolierung der Keime

Über den Zeitraum der Untersuchungen wurden bei Patienten der Hautklinik des Ferdinand-Sauerbruch-Klinikum Wuppertal zur Gewinnung von Pilzen - Hefen, Dermatophyten, Schimmelpilzen - Abstriche von Haut, Schleimhäuten, Vagina und Anus gemacht.

Die gewonnenen Keime wurden auf Nervina-Agar angezüchtet (Primärkultur) und davon über Subkulturen Reinkulturen hergestellt.

3. 2 Differenzierung der Keime

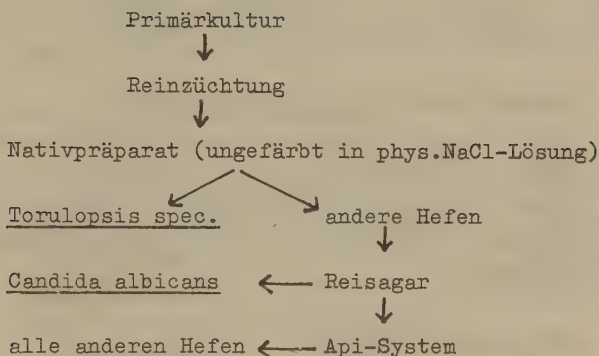
3. 2. 1 Dermatophyten

Die ca. 2 Wochen alten Reinzüchtungen wurden mit den bekannten kulturellen und mikroskopischen Methoden differenziert.

Insgesamt konnten 50 Stämme von Dermatophyten isoliert werden, von denen 23 der Spezies *Trichophyton rubrum*, 22 der Spezies *Trichophyton mentagrophytes* und 1 Stamm der Spezies *Trichophyton violaceum* zugeordnet werden konnten.

3. 2. 2 Hefen

Die Hefen wurden nach dem folgenden Schema differenziert:



Bei einer Anzahl von 100 Hefestämmen war die Spezies *Candida albicans* mit 70 Stämmen am häufigsten vertreten.

Weiter wurden

Torulopsis glabrata (9 Stämme),
Candida parapsilosis (6 Stämme),
Candida tropicalis (5 Stämme),
Candida pseudotropicalis (5 Stämme),
Candida guilliermondii (2 Stämme),
Candida krusei (2 Stämme) und
Candida zeylanoides (1 Stamm)

differenziert.

3. 2. 3 Schimmelpilze

Bei der Gruppe der Schimmelpilze wurde auf eine genaue Speziesbestimmung verzichtet. Es wurde lediglich mikroskopisch - aufgrund morphologischer Eigenschaften der Konidienträger - zwischen den Gattungen *Aspergillus* und *Pericillium* unterschieden.

Durch dieses Verfahren konnten 12 Stämme der Gattung *Aspergillus* und 5 Stämme der Gattung *Penicillium* zugeordnet werden.

3. 3 Standardisierung der Testsubstanzen

Alle Präparate wurden auf Gewichtsbasis eingesetzt. Bei den in Salz- oder Esterform vorliegenden Wirkstoffen Amphotericin B, Econazol und Miconazol wurde jeweils auf den reinen Wirkstoff umgerechnet.

3. 4 Wahl des Nährsubstrats

Für die in vitro Untersuchungen im Reihenverdünnungstest und im Agar-Diffusionstest wurde nach BARTMANN und PLEMPPEL das Yeast-Morphology-Medium von Difco verwendet.

Da jedoch die Dermatophyten im Reihenverdünnungstest auf diesem Medium nur ein spärliches Wachstum zeigten, wurde für ihre Testung das Malzextrakt-Peptonmedium nach Grütz verwendet. Die Sterilisation der Nährmedien erfolgte im Autoklaven bei 121° für 15 - 20 Minuten.

3. 5 Reihenverdünnungstest

3. 5. 1 Wirkstofflösung

Von allen Präparaten wurden - berechnet auf Wirkstoff - 12,8 mg abgewogen. 5-Fluorcytosin und Amphotericin B - als Desoxycholat-Komplex - wurden in 10 ml Aqua dest. gelöst. Die anderen Wirkstoffe wurden in 1 ml DMF angelöst und durch Zugabe von 9 ml Aqua dest. verdünnt. 1 ml jeder Suspension enthält dann 1280 mcg Wirkstoff. Entnimmt man davon mittels Pipette 5 ml und gibt sie zu

5 ml Wasser, bekommt man eine Konzentration von 640 mcg/ml. Verfährt man so weiter, erhält man eine geometrische Verdünnungsreihe.

3. 5. 2 Beschickung der Nährmedien

Von diesen Wirkstofflösungen wurden jeweils 0,5 ml in Reagenzgläser pipettiert, welche 4 ml des entsprechenden Nährmediums enthielten. Zusammen mit dem Keiminokulum (3.5.4) resultiert daraus eine Verdünnungsreihe mit fallenden Konzentrationen von 128 mcg/ml bis 0,062 mcg/ml.

3. 5. 3 Herstellung der Keimsuspension

Alle zu testenden Pilzstämmen wurden auf Grütz-Schrägagar-Röhrchen bei 28° C bebrütet und angezüchtet. Zur Herstellung der Impfsuspension wurden bei Dermatophyten 3 Wochen alte Kulturen, bei Schimmelpilzen 2 Wochen alte Kulturen und bei Hefen 24-Stunden Kulturen benutzt. Zur Abschwemmung der Keime wurde sterile physiologische Kochsalzlösung verwendet.

3. 5. 4 Inokulum

Die Einstellung der Inokulumdichte erfolgte mit dem Pulfrich-Photometer und wurde durch mikroskopische Keimzählungen in der Zählkammer überprüft. Für den Reihenverdünnungstest wurden die folgenden Keiminokula verwendet:

Dermatophyten und Schimmelpilze:

1 - 3×10^4 keimfähige Partikel/ml physiologische NaCl-Lösung

Hefen:

2 - 3×10^3 Sprosszellen/ml physiologische NaCl-Lösung

Eine exakte Einstellung des Inokulum ist wegen des bekannten "Inokulumeffekts" (BARTMANN und PLEMPER) besonders bei den Imidazolylantimykotika und 5-Fluorcytosin notwendig.

3. 5. 5 MHK-Bestimmung

Je 0,5 ml der Keimsuspensionen wurden zu der präparierten Nährlösung gegeben und die Teströhrchen bei 28° C bebrütet.

Die Bebrütungszeiten waren für

Dermatophyten	3 - 5 Tage,
Hefen und Schimmelpilze	2 - 3 Tage.

Die Ablesung der jeweiligen MHK erfolgte visuell durch Vergleich mit den Wachstumskontrollen ohne Wirkstoffzusatz.

3. 6 Agardiffusionstest

3. 6. 1 Herstellung der Platten

Für den Agardiffusionstest wurden sterile Plastik-Petrischalen mit 9 cm Ø verwendet, die mit 20 ml des jeweiligen verflüssigten Nährsubstrates beschickt wurden. Die Agarschichtdicke betrug 5 mm. Nach Erstarren des Nährbodens wurden die Petrischalen offen zum Abtrocknen für ca. 6 Stunden in den Brutraum bei 37° gestellt. Zur Beimpfung wurden Keimsuspensionen wie beim Reihenverdünnungstest verwendet. Jede Agarplatte wurde mit 0,5 ml der entsprechenden Keimsuspension beschickt und diese mit einem Glasspatel auf der Oberfläche des Agars gleichmäßig verteilt. Auf diese Weise ergaben sich

folgende Keimaufsaaten/cm² Agar in den Petrischalen:

Trichophyton-Arten	ca. 5000/cm ²
Aspergillus-Arten	ca. 3000/cm ²
Hefe-Arten	ca. 500/cm ²

3. 6. 2 Durchführung des Tests

Es wurden Leerblättchen von 7 mm Ø der Firma Schleicher und Schüll verwendet und diese mit den entsprechenden Wirkstoffmengen versehen.

Die Wirkstoffmengen betrugen:

1 mcg/Blättchen für 5-Fluorcytosin und

5 mcg/Blättchen für alle übrigen Substanzen.

Die präparierten Testblättchen wurden einzeln auf die Mitte der beimpften Petrischalen aufgelegt. Die Bebrütung erfolgte bei 28° C. Die Hemmzonen bei Hefen konnten nach einem, bei Schimmelpilzen nach zwei und bei Dermatophyten nach drei Tagen Bebrütungszeit abgelesen werden. Die jeweiligen Hemmhof-Durchmesser wurden mittels Lineal im 90°-Winkel nach 2 Richtungen gemessen und als Mittelwerte der Messungen in mm angegeben.

4. Ergebnisse

4. 1 Testung

4. 1. 1 Hefen

In den Tabellen 6 - 12 sind die Ergebnisse der Wirkstoffprüfungen bei Hefen im Reihenverdünnungstest und im Agardiffusionstest zusammengestellt. Die Spalten-Überschriften in den Tabellen bedeuten:

- Spalte 1: MHK in mcg/ml: Erforderliche Wirkstoffkonzentration zur Keimwachstums-Hemmung in der Verdünnungsreihe.
- Spalte 2: log MHK = logarithmierte MH-Konzentration.
- Spalte 3: BHZ (mm) = Blättchenhemmzone in mm Ø im Blättchentest bei der angegebenen Wirkstoff-Menge pro Blättchen.
- Spalte 4: n = Anzahl der bei dieser Wirkstoffmenge bzw. Wirkstoffkonzentration gehemmten Stämme.
- Spalte 5: $\overline{\text{BHZ (mm)}}$ = Mittelwerte der Hemmzonendurchmesser. (ohne Ausreißer)
- Spalte 6: s = Standardabweichung der BHZ-Werte in ihrer Verteilung um den Mittelwert.
- s x N (95) = Produkt aus Standardabweichung und Nalimov-Faktor (zur Ermittlung von Ausreißern).

Tabelle 6: Amphotericin B

Amphotericin B zeigt bei Hefen einen Wirkungsschwerpunkt im Bereich zwischen 0,062 und 0,25 mcg/ml Substrat. Trotz dieser hohen Wirkungsintensität ergeben sich im Blättchentest nur relativ kleine Hemmzonen, [vergleiche hierzu auch Tab. 6 a (Versuchsprotokoll)]. Dies ist auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Präparates - schlechte Wasserlöslichkeit und ungünstige Diffusionseigenschaften im Agar - zurückzuführen.

Tabelle 7: 5-Fluorcytosin

Der Wirkungsschwerpunkt von 5-Fluorcytosin bei Candida-Arten liegt im MHK-Bereich zwischen 0,016 und 0,125 mcg/ml. Entsprechend der guten Wasserlöslichkeit des Präparates ergeben sich entsprechend große Hemmzonen im Blättchentest. 4 Stämme zeigten eine MHK im Bereich von 2 - 8 mcg/ml. Relativ zu der hohen Empfindlichkeit der anderen geprüften Stämme könnten diese vier Stämme als noch mäßig sensibel bezeichnet werden.

Tabellen 8 - 10: Imidazolylantimykotika

Clotrimazol und Miconazol zeigen bei Hefen ein weitgehend uniformes Wirkungsbild mit leichten Vorzügen für Miconazol. Die meisten Stämme werden im MHK-Bereich bis 0,5 mcg/ml gehemmt. Die Wirkung von Econazol erscheint etwas ungleichmäßiger; zwar liegt der Schwerpunkt der Hemmwirkung bei 0,5 mcg/ml, jedoch zeigen 7 der 64 geprüften Stämme MHK-Werte zwischen 8 und 32 mcg/ml.

Tabellen 11 und 12: Die Polyenantimykotika Nystatin und Pimaricin

Nystatin hat seinen Wirkungsschwerpunkt bei MHK-Werten zwischen 1 und 2 mcg/ml. Dagegen erscheint Pimaricin etwas geringer wirksam: Der Wirkungsschwerpunkt liegt im Bereich zwischen 2 und 4 mcg/ml. Bei 7 von 51 geprüften Stämmen zeigte Pimaricin eine MHK von 16 mcg/ml. Wie beim Amphotericin B zeigt sich auch bei diesen beiden Polyenen der Einfluß der schlechten Wasserlöslichkeit und Diffusibilität auf die Hemmzonengröße im Blättchentest (2).

4. 1. 2 Dermatophyten

Die Tabellen 13 - 20

zeigen die Ergebnisse der Wirkungsprüfung der Antimykotika auf Dermatophyten. In diese Prüfung wurde auch Amphotericin B miteinbezogen, da dieses Präparat in der Literatur häufig als Breitspektrum-Antimykotikum bezeichnet wird. Eine klinische Indikation zur Anwendung von Amphotericin B bei Dermatophyten besteht jedoch nicht. Dies gilt auch für die Tetraene Nystatin und Pimaricin.

Tabelle 13: Amphotericin B

Die Wirkung von Amphotericin B bei Dermatophyten ist deutlich schwächer als bei Hefen. Die MHK-Werte liegen im Bereich zwischen 0,25 und 2 mcg/ml.

Tabelle 14: Griseofulvin

Die Wirkung von Griseofulvin auf Dermatophyten im Reihenverdünnungstest liegt im Bereich zwischen 0,5 und 2 mcg/ml. 4 der 24 geprüften Stämme wurden erst bei 4 mcg/ml gehemmt.

Tabellen 15 - 17: Clotrimazol, Miconazol, Econazol

Wie bei Hefen zeigt Clotrimazol auch bei Dermatophyten ein weitgehend uniformes Wirkungsbild mit MHK-Werten bis 0,5 mcg/ml. Dies trifft auch für die beiden anderen Imidazole Miconazol und Econazol zu, wobei Econazol hinsichtlich seiner Wirkungsintensität einen leichten Vorsprung gegenüber den beiden anderen Präparaten aufzuweisen scheint.

Tabellen 18 und 19: Nystatin und Pimaricin

Die überwiegende Zahl der geprüften Dermatophyten wird von Nystatin in Konzentrationen zwischen 0,125 und 2 mcg/ml gehemmt, während sich Pimaricin mit einem Maximum der Hemmwerte zwischen 2 und 4 mcg/ml, - ebenso wie bei Hefen - als etwas weniger wirkungsintensiv als Nystatin erwies.

Tabelle 20: Tolnaftat

Bei diesem speziell auf Dermatophyten wirksamen Antimykotikum lag die MHK aller geprüften Stämme bei 0,016 mcg/ml.

4. 1. 3 Schimmelpilze

In den Tabellen 21 bis 27 sind die Testergebnisse bei Schimmelpilzen zusammengestellt.

Überraschend gute MHK-Werte bei Schimmelpilzen zeigt Amphoterizin B mit Werten zwischen 0,25 und 1 mcg/ml (Tabelle 21).

Auch 5-Fluorcytosin liefert mit MHK-Werten zwischen 0,125 und 0,5 mcg/ml bessere Werte als nach der Literaturangabe zu erwarten war (Tabelle 22) (10).

Die in den Tabellen 23 - 25 zusammengefaßten Imidazolantimykotika haben - wie schon bei Hefen und Dermatophyten - auch bei Schimmelpilzen eine gleichmäßige Wirksamkeit zwischen 0,125 und 4 mcg/ml mit einem leichten Wirkungsvorteil für Econazol. Bei Nystatin und Pimaricin (Tabellen 26 und 27) liegen die MHK-Werte von Schimmelpilzen in einem Bereich zwischen 1 und 16 mcg/ml.

Vergleicht man die MHK-Werte der einzelnen Präparate bei den verschiedenen Pilzspezies, so kann Amphotericin B als Breitspektrum-Antimykotikum mit der höchsten Wirkungsintensität in-vitro bei allen geprüften Keimen bezeichnet werden, gefolgt von den Imidazolylantimykotika, bei denen Econazol einen gewissen Wirkungsvorteil gegenüber den anderen beiden Präparaten aufweist.

Nystatin und Pimaricin sind zwar breit, aber wesentlich schwächer wirksam.

Ein schmales Wirkungsspektrum zeigt 5-Fluorcytosin mit einer hohen Wirkungsintensität bei Hefen, wobei einige nur mäßig sensible Varianten auftreten. Die gute Wirkung von 5-Fluorcytosin bei Schimmelpilzen ist überraschend.

Von den Dermatophyten-Antimykotika Griseofulvin und Tolnaftat hat Tolnaftat in vitro eine um den Faktor 80 höhere Wirkungsintensität als Griseofulvin.

4. 2 Regressionsgeraden

Über eine quantifizierbare Empfindlichkeits-Bestimmungsmethode im Reihenverdünnungs- und Agardiffusionstest wurde detailliert im ICS Report berichtet (4).

Dieses Verfahren wurde auch von WAHLIG, HAMEISTER, NAUMANN, LINZENMEIER und NEUSSEL zur Berechnung der Regressionsgeraden für Gentamicin benutzt (12). Auch in dieser Arbeit findet dieses Verfahren Anwendung.

Die Regressionsgleichung $BHZ = a_0 + a_1 \log MHK$ ($y = a_0 + a_1 x$) läßt sich durch Korrelation der MHK-Werte im Reihenverdünnungstest mit den Blätchenhemmzonen-Durchmessern im Agardiffusionstest aus den Tabellenwerten $(\log MHK; BHZ) = (x_i; y_i)$

nach der Gauß'schen Methode der kleinsten Quadrate anhand folgender Formeln ermitteln

$$a_1 = \frac{\sum x_i y_i - \frac{1}{n} \sum x_i \sum y_i}{\sum x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum x_i)^2}$$

$$a_0 = \frac{1}{n} (\sum y_i - a_1 \sum x_i)$$

Nach Ermittlung der Regressionsgleichung erfolgt die Eintragung der Regressionsgeraden, welche diese Gleichung repräsentieren, in das Korrelationsdiagramm. Die aus den vorliegenden Daten für die einzelnen Präparate ermittelten Regressionsgeraden für die in ihrem Wirkungsspektrum liegenden Pilzarten sind in den folgenden Abbildungen 1 - 21 zusammengestellt. Mit diesen Regressionsgeraden können bei Verwendung von 5 bzw. 1 mcg-Testblättchen die mit den verschiedenen Präparaten bei den einzelnen Pilzspezies erreichten Hemmzonengrößen zumindest approximativ den MHK-Werten im Reihenverdünnungstest zugeordnet werden.

Zur Analyse der Regression wurde der Korrelationskoeffizient "r" und die Standardabweichung "s" nach folgenden Formeln berechnet:

$$r = \frac{\sum x_i y_i - \frac{1}{n} \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{[\sum x^2 - \frac{1}{n} (\sum x)^2] (\sum y^2 - \frac{1}{n} (\sum y)^2)}}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum y^2 - \frac{1}{n} (\sum y)^2 - a_1 (\sum x_i y_i - \frac{1}{n} \sum x_i \sum y_i)}{n - 1}}$$

Beurteilungskriterien

- a. Eine mathematische Beurteilung der Kurven ist durch Einschätzung der sich aus der statistischen Bearbeitung ergebenden Parameter möglich. Die größte Bedeutung kommt dabei dem Korrelations-Koeffizienten "r" zu, dessen Zahlenwert ein relatives Maß für die Güte der Anpassung der Meßdaten an die Kurve darstellt und somit eine Aussage über einen möglichen funktionalen Zusammenhang zwischen MHK und BHZ enthält. Seine theoretischen Werte liegen zwischen 1 und -1; jedoch muß ein r-Wert mit $r \leq 0,9$ als ungünstig angesehen werden, während mit $r \geq 0,9$ zuverlässige Aussagen möglich sind.
- b. Die Standardabweichung "s" gibt Aufschluß darüber, wie stark die gemessenen (und gemittelten) BHZ-Werte um die errechnete Kurve streuen. Um eine hohe Prognosegenauigkeit zu gewährleisten, können große s-Werte (4) nicht berücksichtigt werden.
- c. Der Steigungsfaktor a_1 gibt den Schwankungsgrad der BHZ-Werte an.

Allgemeine Beurteilung der in den Abbildungen 1 - 21 aufgestellten Regressionsgeraden.

In den Tabellen 2 - 4 sind die Regressionsgeraden für die Antimykotika bei Hefen, Dermatophyten und Schimmelpilzen nach guten (Tabelle 2), mäßigen (Tabelle 3) und schlechten MHK- BHZ-Korrelationen zusammengestellt (Tabelle 4).

Tabelle 2: Regressionsgeraden mit guter
MHK- BHZ-Korrelation:

Wirkstoff	Keime	r-Werte
Amphotericin B	Hefen	0,92
	Schimmelpilze	0,99
Clotrimazol	Hefen	0,95
	Schimmelpilze	0,89
Miconazol	Dermatophyten	0,97
	Schimmelpilze	0,98
Econazol	Hefen	0,89
Nystatin	Hefen	0,90
	Schimmelpilze	0,96
Pimaricin	Dermatophyten	0,99
	Hefen	0,96

Tabelle 3: Regressionsgeraden mit mäßiger MHK-
BHZ-Korrelation:

Wirkstoff	Keime	r-Werte
5-Fluorcytosin	Hefen	0,71
Econazol	Dermatophyten	0,81
	Schimmelpilze	0,83
Nystatin	Dermatophyten	0,82

Tabelle 4: Regressionsgeraden mit schlechter
MHK- BHZ-Korrelation:

Wirkstoff	Keime	r-Werte
Amphotericin B	Dermatophyten	0,58
5-Fluorcytosin	Schimmelpilze	0,67
Clotrimazol	Dermatophyten	< 0,1 (1)
Miconazol	Hefen	0,64
Griseofulvin	Dermatophyten	0,60
Pimaricin	Schimmelpilze	0,69

Beim Tolnaftat war die Erstellung einer Regressionsgeraden aufgrund der uniformen MHK-Werte gegenüber Dermatophyten, den einzigen im therapeutischen Wirkungsspektrum liegenden Keimen, nicht möglich.

4. 3 "Breakpoints"

Für die Antimykotika Amphotericin B, 5-Fluorcytosin und Miconazol, welche in der Therapie von Organmykosen oral bzw. parenteral angewandt werden, wurden die "breakpoints" gegenüber *Candida albicans* festgelegt.

5. Diskussion der Ergebnisse

Von den geprüften Antimykotika können nach ihrer bevorzugten klinischen Anwendung die Imidazolyl-antimykotika Clotrimazol und Econazol, die Polyene Nystatin und Pimaricin sowie das Tolnaftat als Lokalantimykotika angesehen werden.

Eine häufig gestellte Frage ist, ob bei Lokalantimykotika vor Anwendung eine Empfindlichkeitstestung der Erreger durchgeführt werden muß. Geht man davon aus, daß die Anwendungskonzentration dieser Antimykotika bei Pilzinfektionen der Haut und der Schleimhäute meist 1% ist, so erscheint unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse und der in der Literatur angegebenen Hemmwerte eine Empfindlichkeitstestung zumindest bei den Imidazolen in dieser Indikation nicht notwendig. Dies trifft auch für Tolnaftat zu; allerdings muß bei diesem Präparat aufgrund des schmalen Wirkungsspektrums vor Anwendung eindeutig geklärt sein, ob die Infektion der Haut durch Dermatophyten ausgelöst ist.

Auch bei Hefeinfektionen der Schleimhäute dürfte - zumindest bei den Imidazolantimykotika und Nystatin - eine vorherige Empfindlichkeitstestung der Erreger nicht notwendig sein. Bei Pimaricin, bei dem nach den vorliegenden Untersuchungen MHK-Werte bis 16 mcg/ml möglich sind, könnte ein einfacher Blättchentest mit 5 mcg-Testblättchen darüber informieren, ob der MHK-Wert des Erregers zwischen 1 und 4 oder über 4 mcg/ml liegt. Dies läßt sich aus der Regressionsgeraden für Pimaricin und Hefen ablesen. Bei MHK-Werten über 4 mcg/ml sollte möglichst auf ein wirksameres Präparat übergegangen werden.

Bei den systemischen Antimykotika Amphotericin B und 5-Fluorcytosin ist eine Empfindlichkeitstestung der Erreger vor der Anwendung der Präparate in den meisten Fällen unerlässlich: Die hohe Toxizität des Amphotericin B erfordert in jedem Einzelfalle eine individuelle Einstellung der Dosierung auf die Empfindlichkeit des Keims; beim 5-Fluorcytosin zwingt die mögliche Anwesenheit primärresistenter oder mäßig sensibler Keime zu einer vorherigen Resistenztestung. Dies kann im Falle des 5-Fluorcytosin durch eigene Untersuchungen an Mäusen belegt werden:

Mit einem *Candida albicans*-Stamm, der gegen 5-Fluorcytosin eine MHK von 8 mcg/ml im Reihenverdünnungstest aufwies, (Tabelle 6) wurden 20 Mäuse des Stammes CF1SpF i.v. infiziert. 10 Tiere davon wurden einmal täglich mit 100 mg 5-Fluorcytosin/kg Körpergewicht oral behandelt. Die anderen 10 Tiere blieben als Kontrollen unbehandelt. 6 Tage post infectionem lebten von den unbehandelten Kontrollen noch zwei Tiere und von den 10 mit 5-Fluorcytosin behandelten Tieren noch drei. Macht man den gleichen Versuch mit einem gegen 5-Fluorcytosin hochempfindlichen *Candida albicans* Stamm bei gleicher Dosierung, überleben 6 Tage p.i. sämtliche zehn Tiere die Infektion.

Zumindest bei Fluorcytosin könnte die Anwendung von Agardiffusionstesten mit 1-mcg-Testblättchen eine Orientierungshilfe für die Festlegung der Empfindlichkeitsgrenzen in-vivo darstellen.

Ähnliche Verhältnisse wie bei 5-Fluorcytosin ergeben sich bei Miconazol in der i.v.-Anwendung. Für dieses Präparat und seine Applikationsform besitzen die unterschiedlichen MHK-Werte von 0,016 mcg/ml bis 0,5 mcg/ml eine deutliche therapeutische Relevanz.

Die Festlegung der Empfindlichkeitsgrenzen in-vivo - der "breakpoints" - erfolgt üblicherweise durch Vergleich der erreichbaren Konzentrationen des Wirkstoffs im Serum oder im Gewebe am Ort der Infektion mit den in-vitro ermittelten MHK-Werten.

Da Gewebespiegelbestimmungen in ihrer Durchführung schwierig sowie in ihrer Interpretation problematisch sind und nur wenig zuverlässige Daten zur Verfügung stehen, dienen die Serumspiegel des jeweiligen Präparates als Kriterium zur therapeutischen Wertbemessung der minimalen Hemmkonzentrationen also zur Beurteilung, ob der betreffende Erreger sensibel ist oder resistent.

Eine häufig auftretende Frage ist, ob zur Beurteilung der Keimempfindlichkeit die Serum-Konzentrationen am Ende eines Applikationsintervalls benutzt werden sollen. Eine von NAUMANN zur Diskussion gestellte Hypothese leitet die Empfindlichkeitsgrenze in-vivo bei optimaler Dosierung vom Serumwert bei $\frac{T}{2}$, d.h. dem Wert in der Mitte des Applikationsintervalls ab (9). Im folgenden soll versucht werden, mit Hilfe der $\frac{T}{2}$ Hypothese die Empfindlichkeitsgrenzen in-vivo bei 5-Fluorcytosin, Amphotericin B und Miconazol zu bestimmen und mit den Regressionsgeraden zu korrelieren.

5-Fluorcytosin

Die vom Hersteller empfohlene Optimaldosierung des Präparates bei oraler Applikation beträgt 4 x 37,5 mg/kg/die. Die Dosierungsintervalle betragen demnach 6 Stunden.

Nach den immer noch spärlichen Literaturangaben werden bei dieser Dosierung Serumspitzenkonzentrationen von 20 bis über 40 mcg/ml 2 Stunden nach Gabe erreicht. Unter Berücksichtigung einer Serumhalbwertszeit bei Erwachsenen von 3 Stunden kann in der Mitte zwischen zwei Applikationen d.h. 3 Stunden nach Gabe, mit Serumkonzentrationen von ca. 20 mcg/ml gerechnet werden. Die Empfindlichkeitsgrenze in-vivo würde demnach ca. 20 mcg/ml betragen. Übertragen auf den Blättchentest mit 1 mcg-Testblättchen würde dies bedeuten, daß alle Keime mit einem Hemmzonendurchmesser größer als 25 mm bei dieser Dosierung und diesen Dosierungsintervallen als voll empfindlich zu betrachten sind. Dieser Wert stimmt mit den Angaben von BARTMANN und PLEMPER sowie den Angaben der Firma Hoffmann-La Roche gut überein.

Bei 5-Fluorcytosin ist diese formale Berechnung von "breakpoints" jedoch problematisch: Das Präparat wird in-vitro antagonisiert durch Purine, Pyrimidine und einige Aminosäuren und muß auf Antagonistenfreien Nährmedien geprüft werden. Da solche Antagonisten in vivo, d.h. im Gewebe von Makroorganismen in unbekannter und wechselnder Menge auftreten, ist eine einfache Beziehung zwischen MHK-Wert in vitro im artefiziellen System und therapeutischer Wirksamkeit in vivo nicht mehr gegeben. Deshalb sollte

ein Sicherheitsabstand zwischen Dosierung und Empfindlichkeit eingelegt werden. Dieser wäre gegeben, wenn man bei der empfohlenen Optimaldosierung von $4 \times 37,5$ mg/kg Körpergewicht/Tag nur die Keime mit Hemmzonengrößen über 30 mm als voll sensibel bezeichnet.

Amphotericin B

Der jeweils individuell anzupassende Dosierungsspielraum von Amphotericin B reicht von 30 mg alle 48 Stunden oder 15 mg alle 24 Stunden bis 60 mg alle 24 Stunden bei Erwachsenen. Bei der langen Eliminationshalbwertszeit des Amphotericin resultieren jedoch bei einer Applikation alle 24 Stunden höhere Spiegel. Das Präparat wird üblicherweise in einer 4-Stunden-Infusion i.v. appliziert. Bei einer Dosierung von 30 mg alle 48 Stunden werden am Ende der 4-stündigen Infusion Serumspitzenwerte von ca. 1 mcg/ml und unmittelbar vor Beginn der 2. Infusion solche von 0,4 mcg/ml erreicht. Bei einer durchschnittlichen Serumhalbwertszeit von 18 - 24 Stunden können in der Mitte eines Applikationsintervalles, d.h. nach 24 Stunden, Serumwerte von 0,5 bis 0,6 mcg/ml unterstellt werden. Dies wäre als "breakpoint" bei dieser Dosierung anzunehmen. Im Blättchentest mit 5-mcg-Testblättchen entspräche dies einem Hemmzonendurchmesser von > 12 mm.

Bei der Maximaldosierung von 60 mg alle 24 Stunden liegen die Serumspitzenwerte am Ende der 4-stündigen Infusion zwischen 1,5 und 2,4 mcg/ml. Unmittelbar vor Beginn der folgenden Infusion wurden durchschnittlich noch 1,2 mcg/ml gemessen. In der Mitte des Applikationsintervalls kann mit einem Serumwert von 1 - 1,8 mcg/ml gerechnet werden. Bei dieser

Dosierung sind alle Keime, die im Blättchentest eine Hemmzonengröße von mehr als 10 mm aufweisen, als voll empfindlich zu betrachten. Auch diese Werte stimmen mit den von BARTMANN und PLEMPPEL angegebenen "breakpoints" für Amphotericin B gut überein.

Miconazol i.v.

Dieses Präparat wird neuerdings neben seinen lokalen Applikationsformen auch i.v. in Form von Kurzinfusionen eingesetzt.

Neben der vom Hersteller empfohlenen Normdosierung von 600 mg alle 24 Stunden (bei Erwachsenen) werden in der Literatur unterschiedliche Dosierungsschemata angegeben: (3, 7, 8, 11)

12,5 mg/kg KG alle 12 Stunden

16 - 20 mg/kg KG alle 8 Stunden.

Faßt man die vorliegenden unterschiedlichen und noch spärlichen Daten zur Miconazol-Pharmakokinetik zusammen, so ergeben sich für diese Dosierungsangaben als Wirkstoff-Konzentrationen in der Mitte der Applikationsintervalle, als "breakpoints" für die einzelnen Dosen und als kritische Grenze der Hemmzonengröße im Blättchentest:

Tabelle 5:

Dosis und Dosierungsintervall	Serumkonzentration in der Mitte eines Dosierungsintervalls in mcg/ml	breakpoint in mcg/ml	Hemmzonengröße in mm bei 5 mcg-Testblättchen
600 mg alle 24 Std. ($\approx$ 7 - 10 mg/kg KG)	0,09	$\leq$ 0,1	32
12,5 mg/kg alle 12 Std.	0,5 - 0,7	$\leq$ 0,5	29
16 - 20 mg/kg KG alle 8 Std.	1,2 - 1,5	$\leq$ 1,25	26

Die für die Regressionsgerade von Miconazol bei Hefen gefundene schlechte Korrelation zwischen MHK-Werten im Reihenverdünnungstest und den Hemmzonendurchmessern im Blättchentest läßt für dieses Präparat zur Empfindlichkeitsbestimmung und individuellen Dosisfindung zur Zeit nur den Reihenverdünnungstest zu.

In ihrer Publikation geben BARTMANN und PLEMPER auch für die Antimykotika Clotrimazol, Griseofulvin, Nystatin, Pimaricin und Tolnaftat "breakpoints" bei den einzelnen Pilzspezies an.

Die darin genannten Empfindlichkeitsbereiche bei Blättchentesten stimmen mit den in dieser Arbeit ermittelten MHK-Werten und Hemmzonen-Durchmessern bei Blättchentesten gut überein.

6. Schlußbetrachtung

Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren:

Die Reproduzierbarkeit einer von BARTMANN und PLEMPPEL erarbeiteten neuen Testmethodik für die wichtigsten Antimykotika gegenüber Dermato-phyten, Hefen und Schimmelpilzen mit größeren Stammzahlen von Frischisolaten aus der Klinik zu überprüfen,

Beziehungen zwischen MHK-Werten und Hemmzonen-durchmessern in Form von Regressionsgeraden herzustellen

und für die bei Organmykosen anwendbaren Anti-mykotika Amphotericin B, 5-Fluorcytosin und Miconazol die Empfindlichkeitsgrenzen in vivo bei unterschiedlichen Dosierungen zu ermitteln und mit den Ergebnissen der Blättchenteste zu korrelieren.

Die von BARTMANN und PLEMPPEL angegebenen Testwerte und vorläufigen "breakpoints" konnten bei Hefen und Schimmelpilzen bestätigt werden.

Schwierigkeiten ergaben sich bei der Anwendung der genannten Methodik auf Dermatophyten. Zwar war der Agardiffusionstest bei Dermatophyten auf Yeast-Morphology-Agar möglich, jedoch zeigten diese Pilze im Reihenverdünnungstest in flüssigem Nährmedium dieser Zusammensetzung ein sehr unterschiedliches, zum Teil schwaches Wachstum, das in den meisten Fällen eine klare MHK-Bestimmung sehr erschwerte.

Um trotzdem die wichtige Gruppe der Dermatophyten in die Untersuchung einbeziehen zu können, wurde bei der Prüfung der Dermatophyten Malzextrakt-Peptonmedium nach Grütz eingesetzt. Die dabei erzielten Ergebnisse ergaben für die geprüften Präparate 4 mal eine gute bis mäßige, 3 mal eine nur schlechte Korrelation zwischen MHK-Werten im Reihenverdünnungstest und den Ergebnissen der Agar-diffusionsteste mit Testblättchen.

Bei der Pilzdifferenzierung waren bei Dermatophyten die Spezies *Trichophyton mentagrophytes* und *Trichophyton rubrum* etwa gleichmäßig verteilt. Wir fanden kein *Epidermophyton floccosum* und kein Mikrosporon. Diese Keimverteilung entspricht weitgehend epidemiologischen Angaben aus der Literatur (5 und 6).

Bei den Hefen wurde überwiegend *Candida albicans* isoliert, gefolgt von *Torulopsis glabrata*. Andere humanpathogene *Candida*arten wurden nur vereinzelt gefunden.

Die teilweise mit nicht ganz ausreichenden Stammzahlen ermittelten Regressionsgeraden sind als ein Anfang zur mikrobiologischen Wertbemessung moderner Antimykotika zu betrachten.

Eine Ergänzung dieser Regressionsgeraden durch Testungen weiterer Stämme mit gleicher Versuchsmethodik erscheint notwendig, um zu höheren Genauigkeiten der Aussagen im Blättchentest für die klinische Anwendung der Präparate zu kommen. Die Therapie von Systemmykosen mit den zur Zeit verfügbaren differenten Antimykotika Amphotericin B, 5 Fluorcytosin und Miconazol i.v. könnte durch Erstellung

exakter Regressionsgeraden bei den einzelnen, für Systemmykosen relevanten Pilzspezies verbessert werden. Durch die Festlegung gesicherter Empfindlichkeitsgrenzen in-vivo würde die Auswahl der Präparate für den jeweiligen Einzelfall, die Dosierung und das Applikationsintervall erleichtert werden.

Eine Empfindlichkeitsprüfung im genaueren, aber auch aufwendigen Reihenverdünnungstest wäre dann nur noch ausnahmsweise notwendig.

7. Tabellen 6 - 27:

Berechnungsgrundlagen für die Regressions-
geraden von

Amphotericin B

Clotrimazol

Econazol

5-Fluorcytosin

Griseofulvin

Miconazol

Nystatin

Pimaricin

Tolnaftat

bei Candida-Arten, Dermatophyten und Schimmelpilzen.

Tabelle 6: Amphotericin B bei Candida-Arten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	BHZ (mm)*	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	20; 21; 14;	3	20,50	3,79	4,35
0,031	- 1,51	21; 11; 17; 20; 16; 22; 22;	7	19,67	4,04	6,90
0,062	- 1,21	12; 15; 19; 13; 14; 14; 12; 10; 14; 14; 18; 16; 16; 16; 13; 20; 20; 18; 18;	18	15,65	2,95	5,54
0,125	- 0,90	14; 0; 0; 15; 12; 15; 11; 15; 16; 18; 16; 14; 18; 16; 22; 24; 18; 20; 17;	19	16,53	6,08	11,43
0,25	- 0,60	10; 11; 15; 18; 18; 15; 12; 13; 12; 13; 12; 15; 18; 16; 17; 20; 19; 20; 21; 21; 23; 15; 19;	23	16,20	3,49	6,60
0,5	- 0,30	13; 11; 16; 10; 11; 13;	6	12,33	2,16	3,58
1,0	0,0	13; 0; 8;	3	7,00	8,94	7,54
2,0	0,30	-	-	-	-	-
4,0	0,60	-	-	-	-	-
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,51	-	-	-	-	-

Tabelle 6a: Versuchsprotokoll

MHK im Reihenverdünnungstest und Hemmzonengröße (Agardiffusions-
test) für Amphotericin B bei Hefen

Präparat:	Amphotericin B	Spezies: Candida
Stamm-Nr.	MHK mcg/ml 90-100% Hg nach 2 Tagen	Blättchenhemmzone in mm Ø nach 2 Tagen (5 mcg Wirkstoff pro Blättchen)
1	0,016	20
2	- -	-
3	0,016	21
4	- -	-
5	- -	-
6	0,25	10
7	0,062	12
8	0,5	13
9	0,25	11
10	1	13
11	1	0
12	0,062	15
13	0,062	19
14	0,125	14
15	0,25	15
16	0,25	18
17	0,5	11
18	0,5	16
19	0,25	18
20	0,062	13
21	0,031	21
22	0,125	0
23	0,062	14
24	0,062	14

Tabelle 6a: (Fortsetzung)

Stamm-Nr.	MHK mcg/ml 90-100% Hg nach 2 Tagen	Blättchenhemmzone in mm Ø nach 2 Tagen (5 mcg Wirkstoff pro Blättchen)
25	0,125	0
26	0,25	15
27	0,25	12
28	8	0
29	0,016	14
30	0,031	11
31	0,062	12
32	0,031	17
33	0,25	13
34	0,5	10
35	0,25	12
36	0,125	15
37	0,125	12
38	0,125	15
39	0,125	11
40	0,062	10
41	0,25	13
42	0,25	12
43	0,031	20
44	0,062	14
45	1	8
46	0,25	15
47	0,062	14
48	- -	-
49	0,062	18
50	- -	-
51	0,125	15
52	0,125	16

Tabelle 6a: (2.Fortsetzung)

Stamm-Nr.	MHK mcg/ml 90-100% Hg nach 2 Tagen	Blättchenhemmzone in mm Ø nach 2 Tagen (5 mcg Wirkstoff pro Blättchen)
53	0,125	18
54	0,062	16
55	0,25	18
56	0,125	16
57	0,25	12,5
58	0,125	14
59	0,125	18
60	0,062	16
61	0,031	16
62	0,125	16
63	0,062	13
64	0,25	16
65	0,25	17
66	- -	-
67	0,062	20
68	0,062	20
69	0,25	20
70	0,125	22
71	0,25	19
72	0,25	20
73	0,25	21
74	0,25	21
75	- -	-
76	0,25	23
77	- -	-
78	- -	-
79	0,125	24
80	- -	-

Tabelle 6a: (3.Fortsetzung)

Stamm-Nr.	MHK mcg/ml 90-100% Hg nach 2 Tagen	Blättchenhemmzone in mm Ø nach 2 Tagen (5 mcg Wirkstoff pro Blättchen)
81	0,25	15
82	- -	-
83	- -	-
84	0,125	18
85	0,5	11
86	- -	-
87	- -	-
88	- -	-
89	- -	-
90	- -	-
91	0,25	19
92	0,125	20
93	0,062	18
94	0,062	18
95	0,5	13
96	- -	-
97	0,125	17
98	0,031	22
99	0,031	22

- - = Reinzüchtung mißlungen oder Subkultur nicht gewachsen

Tabelle 7: 5-Fluorcytosin bei Candida-Arten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	37; 38; 60; 49; 37; 41; 37; 41; 46; 43; 64; 38; 38;	13	42,08	8,94	16,45
0,031	- 1,51	32; 38; 53; 56; 38; 35; 40; 40; 36; 37; 38; 36; 38; 35;	14	36,92	6,74	12,48
0,062	- 1,21	50; 53; 39; 39; 37; 40; 38; 39; 39; 36; 37; 39; 39; 39; 54;	15	39,31	5,91	10,97
0,125	- 0,90	31; 38; 41; 40; 32; 40; 48; 43; 32; 40; 37;	11	37,40	5,16	9,37
0,25	- 0,60	32; 43; 57; 31; 36; 42;	6	36,80	9,62	15,93
0,5	- 0,30	-	-	-	-	-
1,0	0,0	-	-	-	-	-
2,0	0,30	28; 28;	2	28	0	-
4,0	0,60	26;	-	26	-	-
8,0	0,90	24;	-	24	-	-
16,0	1,21	-	-	-	-	-
32,0	1,51	-	-	-	-	-
64,0	1,80	-	-	-	-	-

Tabelle 8: Clotrimazol bei Candida-Arten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	<u>BHZ (mm)</u> *	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	39; 48; 50; 45; 45; 47; 55; 41; 55;	9	47,22	5,54	9,84
0,031	- 1,51	34; 47; 45; 52;	4	44,50	7,59	10,81
0,062	- 1,21	42; 34; 36; 50;	4	40,50	7,19	10,24
0,125	- 0,90	39; 23; 41; 43; 35;	5	39,50	7,95	12,49
0,25	- 0,60	36; 36; 35; 47; 44; 40; 35; 45; 46; 48; 30; 32; 50;	13	40,31	6,68	12,24
0,5	- 0,30	26; 41; 39; 40; 41; 45; 30;	7	37,43	6,80	11,63
1,0	0,0	24; 30; 22;	3	25,33	4,16	4,78
2,0	0,30	29;	1	29,00	-	-
4,0	0,60	19;	1	19,00	-	-
8,0	0,90	20; 22;	2	21,00	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,51	-	-	-	-	-

Tabelle 9: Econazol bei Candida-Arten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	42; 38; 38; 44; 38;	5	40,00	2,83	4,45
0,031	- 1,51	38; 37;	2	37,50	-	-
0,062	- 1,21	31; 36; 50; 40; 47;	5	40,80	7,79	12,25
0,125	- 0,90	40; 43; 38; 43; 38; 35; 50; 40;	8	39,57	4,55	7,95
0,25	- 0,60	48; 40; 50; 42; 39; 48;	6	44,50	4,72	7,82
0,5	- 0,30	37; 34; 37; 37; 43; 44; 44; 34; 33; 32; 42; 48; 50; 36; 37;	15	38,43	5,58	10,37
1,0	0,0	33; 33; 33; 33; 31; 27; 28;	7	31,14	2,61	4,46
2,0	0,30	31; 31; 28; 30;	4	30,67	1,41	2,02
4,0	0,60	15; 17; 26; 22; 23;	5	20,60	4,51	7,08
8,0	0,90	0; 22; 17;	3	19,50	11,53	13,26
16,0	1,20	23; 22;	2	22,50	-	-
32,0	1,51	19; 13;	2	16,00	-	-

Tabelle 10: Miconazol bei Candida-Arten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} (\text{mm})^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	36; 52; 30; 37; 33; 30; 30; 35; 34; 36; 37; 36; 35; 35; 38; 38; 42; 34; 27; 35; 33; 47;	22	35,91	5,53	10,47
0,031	- 1,51	50; 35; 35; 50; 41; 33;	6	40,67	7,71	12,77
0,062	- 1,21	30; 30; 26; 33; 29; 23; 31;	7	29,83	3,34	5,71
0,125	- 0,90	40; 31; 38; 37; 40; 39; 36; 30; 37; 28; 20; 49; 60; 52; 50;	15	37,65	11,43	21,27
0,25	- 0,60	11; 35; 35; 37; 38; 40; 22; 25; 33; 34; 36; 23; 30; 34;	14	28,79	10,95	20,26
0,5	- 0,30	27; 30; 35; 41; 34; 35; 40; 21; 28; 16; 16;	11	29,36	8,77	15,90
1,0	0,0	-	-	-	-	-
2,0	0,3	-	-	-	-	-
4,0	0,6	-	-	-	-	-
8,0	0,9	-	-	-	-	-
16,0	1,2	-	-	-	-	-
32,0	1,5	-	-	-	-	-

Tabelle 11: Nystatin bei Candida-Arten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	BHZ (mm)*	s	s.N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	-	-	-	-	-
0,25	- 0,60	30;	1	30	-	-
0,5	- 0,30	27; 23; 23;	3	24,33	2,31	2,66
1,0	0,0	29; 21; 27; 25; 19; 18; 24; 22; 22; 20; 29; 20; 19; 20; 20; 19; 18; 24; 20; 23; 23; 29; 27; 18; 18; 21; 23;	27	21,29	3,56	6,78
2,0	0,3	24; 25; 26; 19; 20; 22; 20; 23; 23; 21; 22; 24; 28; 22; 23; 22; 22; 24; 24; 23; 23; 25; 22; 26; 26; 25; 26; 30; 20; 21; 18; 17; 21; 22; 23; 21; 22; 22; 24; 24; 20; 21; 20; 25; 24; 23; 21; 24; 24; 20; 22; 26; 30; 29; 30;	55	22,65	2,86	5,52
4,0	0,6	19; 22; 19; 17; 20; 24;	6	20,17	2,48	4,11

Tabelle 11: (Fortsetzung) Nystatin bei Candida-Arten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
8,0	0,9	-	-	-	-	-
16,0	1,2	-	-	-	-	-
32,0	1,5	-	-	-	-	-
64,0	1,8	-	-	-	-	-

Tabelle 12: Pimaricin bei Candida-Arten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	BHZ (mm)*	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	-	-	-	-	-
0,25	- 0,60	-	-	-	-	-
0,5	- 0,30	-	-	-	-	-
1,0	0,0	22; 22; 20; 23; 23; 22;	6	22,40	1,10	1,81
2,0	0,30	20; 19; 19; 15; 18; 13; 13; 20; 14; 16; 18; 15; 20; 17; 18; 18; 22; 19; 18; 21; 19; 20; 20; 20;	24	18,45	2,48	4,70
4,0	0,60	18; 17; 14; 16; 14; 22; 11; 17; 17; 16; 14; 15; 17; 16; 17; 17; 19; 16; 12; 17; 15;	21	16,00	2,36	4,45
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	11; 15; 11; 15; 14; 14; 15;	7	13,57	1,81	3,10
32,0	1,51	-	-	-	-	-

Tabelle 13: Amphotericin B bei Dermatophyten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s.N(95)
0,016	- 1,80	17; 18;	2	17,5	0,707	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	35;	1	35	-	-
0,125	- 0,90	-	-	-	-	-
0,25	- 0,60	13; 15; 16; 13;	4	14,25	1,5	2,22
0,5	- 0,30	13; 13;	2	13	-	-
1,0	0,0	12;	1	12	-	-
2,0	0,30	16; 11; 10; 11;	4	12	2,7	3,86
4,0	0,60	-	-	-	-	-
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,50	-	-	-	-	-
64,0	1,80	-	-	-	-	-

Tabelle 14: Griseofulvin bei Dermatophyten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	-	-	-	-	-
0,25	- 0,60	48;	1	48	-	-
0,5	- 0,30	54; 30;	2	42	17	-
1,0	0,0	28; 52; 39; 40; 15; 28; 41; 43;	8	38,71	11,5	20,1
2,0	0,30	34; 32; 30; 30; 37; 33; 32; 33; 31;	9	31,87	2,18	3,88
4,0	0,60	46; 47; 46; 29;	4	42	8,67	12,36
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,50	-	-	-	-	-
64,0	1,80	-	-	-	-	-

Tabelle 15: Clotrimazol bei Dermatophyten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	40; 38; 47; 39;	4	41	4,08	3,81
0,031	- 1,51	28;	1	28	-	-
0,062	- 1,21	38; 35; 34; 40; 37; 30; 40;	7	36,29	3,54	6,06
0,125	- 0,90	37; 35; 29;	3	33,67	4,12	4,74
0,25	- 0,60	35; 34; 38; 36; 35;	5	35,6	1,52	2,38
0,5	- 0,30	41; 36; 38;	3	38,33	2,59	2,98
1,0	0,0	-	-	-	-	-
2,0	0,30	34;	1	34	-	-
4,0	0,60	-	-	-	-	-
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,50	-	-	-	-	-
64,0	1,80	-	-	-	-	-

Tabelle 16: Econazol bei Dermatophyten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	64; 65; 46; 62; 58; 65; 51; 65; 68; 60; 58;	11	60,18	-	-
0,031	- 1,51	41;	1	41	-	-
0,062	- 1,21	48; 49; 43; 45; 45; 48; 40;	7	45,43	3,18	5,27
0,125	- 0,90	40;	1	40	-	-
0,25	- 0,60	42; 42;	2	42	-	-
0,5	- 0,30	-	-	-	-	-
1,0	0,0	32;	1	32	-	-
2,0	0,30	-	-	-	-	-
4,0	0,60	-	-	-	-	-
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,50	-	-	-	-	-
64,0	1,80	-	-	-	-	-

Tabelle 17: Miconazol bei Dermatophyten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	BHZ (mm)*	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	41; 31; 42; 38; 30; 38; 39; 41;	8	38,57	4,57	7,98
0,031	- 1,51	40; 33; 40; 40; 22; 35;	6	37,6	7,04	11,66
0,062	- 1,21	32; 32; 30; 28;	4	30,5	1,91	2,73
0,125	- 0,90	30; 31; 28;	3	29,66	1,43	1,64
0,25	- 0,60	26; 31;	2	28,5	3,53	-
0,5	- 0,30	-	-	-	-	-
1,0	0,0	18;	1	18	-	-
2,0	0,30	15;	1	15	-	-
4,0	0,60	-	-	-	-	-
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,50	-	-	-	-	-
64,0	1,80	-	-	-	-	-

Tabelle 18: Nystatin bei Dermatophyten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	30; 30;	2	30	-	-
0,25	- 0,60	-	-	-	-	-
0,5	- 0,30	30; 30;	2	30	-	-
1,0	0,0	17; 11; 20; 18; 19; 19; 20;	7	18,83	3,17	5,43
2,0	0,30	26; 15;	2	20,5	7,78	-
4,0	0,60	20;	1	20	-	-
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,50	-	-	-	-	-
64,0	1,80	-	-	-	-	-

Tabelle 19: Pimaricin bei Dermatophyten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	BHZ (mm)*	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	33;	1	33	-	-
0,25	- 0,60	-	-	-	-	-
0,5	- 0,30	-	-	-	-	-
1,0	0,0	25;	1	25	-	-
2,0	0,30	17; 15; 24; 24; 22; 18;	6	20	3,85	6,04
4,0	0,60	16; 22; 25; 16; 21; 19; 16; 18;	8	18,28	3,31	5,8
8,0	0,90	13; 14; 14;	3	13,67	0,44	0,51
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,50	-	-	-	-	-
64,0	1,80	-	-	-	-	-

Tabelle 20: Tolnaftat bei Dermatophyten

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	33; 27; 29; 31; 33; 30; 32; 32; 31; 32; 40; 30; 32; 32; 32; 29; 31; 30; 30; 33; 32; 32; 31;	23	31,47	-	-

Tabelle 21: Amphotericin B bei Schimmelpilzen

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	-	-	-	-	-
0,25	- 0,60	15; 18; 15;	3	16	1,73	1,99
0,5	- 0,30	12; 15; 14;	3	13,67	1,48	1,70
1,0	0,0	11; 13; 12; 11;	4	11,75	0,95	1,36
2,0	0,30	-	-	-	-	-
4,0	0,60	-	-	-	-	-
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,51	-	-	-	-	-

Tabelle 22: 5-Fluorcytosin bei Schimmelpilzen

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	38; 42;	2	40	2,82	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	37; 41; 38; 37; 31;	5	38,2	3,63	5,71
0,25	- 0,60	35; 35;	2	35	-	-
0,5	- 0,30	42; 20;	2	31	15,5	-
1,0	0,0	45;	1	45	-	-
2,0	0,30	15;	1	15	-	-
4,0	0,60	-	-	-	-	-
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,51	20;	1	20	-	-

Tabelle 23: Clotrimazol bei Schimmelpilzen

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s.N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	-	-	-	-	-
0,25	- 0,60	39;	1	39	-	-
0,5	- 0,30	34; 35; 36;	3	35	1	1,15
1,0	0,0	28; 32;	2	30	2,83	-
2,0	0,30	23; 21; 22; 24;	4	22,5	1,29	1,83
4,0	0,60	16; 17; 19; 20; 17; 18; 20; 22;	8	18,625	1,99	3,49
8,0	0,90	15; 17; 17;	3	16,33	1,22	1,41
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,51	-	-	-	-	-

Tabelle 24: Econazol bei Schimmelpilzen

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	42;	1	42	-	-
0,125	- 0,90	55; 39;	2	47	11,3	-
0,25	- 0,60	39; 39;	2	39	-	-
0,5	- 0,30	35; 38; 38; 37; 38;	5	37,2	1,3	2,04
1,0	0,0	35; 33; 33; 32; 33;	5	33,2	1,09	1,722
2,0	0,30	-	-	-	-	-
4,0	0,60	-	-	-	-	-
8,0	0,90	-	-	-	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,51	-	-	-	-	-

Tabelle 25: Miconazol bei Schimmelpilzen

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	30;	1	30	-	-
0,25	- 0,60	28;	1	28	-	-
0,5	- 0,30	25; 25; 24; 23;	4	24,25	0,96	1,36
1,0	0,0	23; 19; 20;	3	20,67	2,03	2,33
2,0	0,30	20; 22; 19; 20; 18; 19;	6	19,67	1,30	2,16
4,0	0,60	20; 22; 15; 15;	4	18	3,55	5,07
8,0	0,90	16;	1	16	-	-
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,51	-	-	-	-	-

Tabelle 26: Nystatin bei Schimmelpilzen

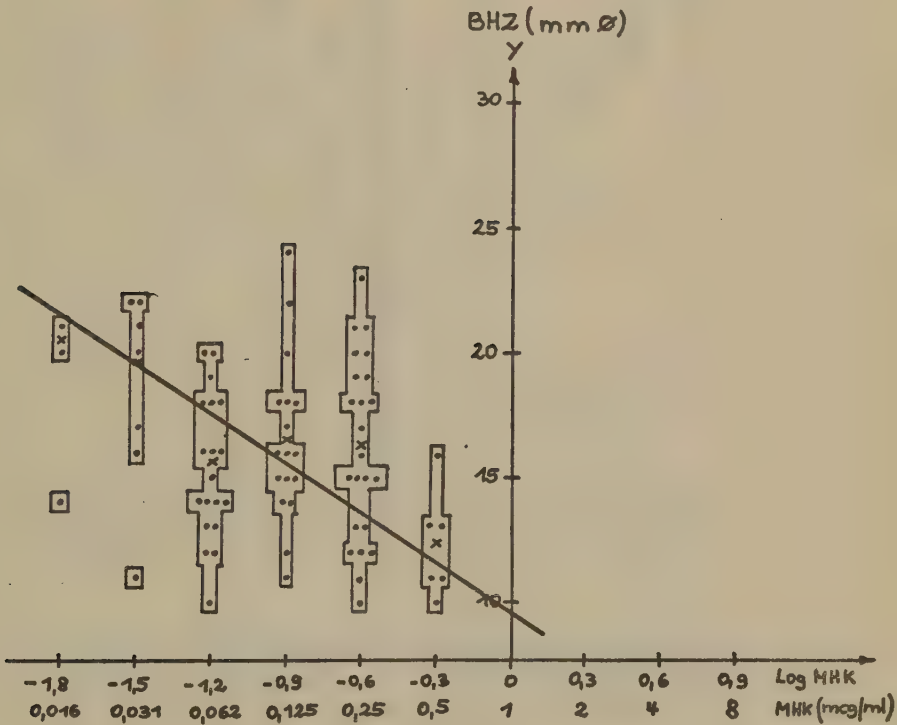
MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	-	-	-	-	-
0,25	- 0,60	-	-	-	-	-
0,5	- 0,30	-	-	-	-	-
1,0	0,0	28;	1	28	-	-
2,0	0,30	22; 24;	2	23	1,4	-
4,0	0,60	20; 23; 20; 19;	4	20,5	1,73	2,46
8,0	0,90	20; 22; 22; 18; 18;	5	20	2	3,14
16,0	1,20	15; 19; 12; 12; 18;	5	15,2	3,27	5,14
32,0	1,51	-	-	-	-	-

Tabelle 27: Pimaricin bei Schimmelpilzen

MHK (mcg/ml)	log MHK	BHZ (mm)	n	$\overline{\text{BHZ}} \text{ (mm)}^*$	s	s·N(95)
0,016	- 1,80	-	-	-	-	-
0,031	- 1,51	-	-	-	-	-
0,062	- 1,21	-	-	-	-	-
0,125	- 0,90	-	-	-	-	-
0,25	- 0,60	-	-	-	-	-
0,5	- 0,30	-	-	-	-	-
1,0	0,0	37; 30;	2	33,5	4,95	-
2,0	0,30	22; 24; 22;	3	22,67	1,05	1,43
4,0	0,60	25; 26;	2	25,5	0,70	-
8,0	0,90	22; 26; 24; 23; 24;	5	23,8	1,48	2,33
16,0	1,20	-	-	-	-	-
32,0	1,51	-	-	-	-	-

Abb. 1

Regressionsgerade von: Amphotericin B
 bei: Candida-Arten
 Wirkstoffmenge pro
 Testblättchen : 5mcg

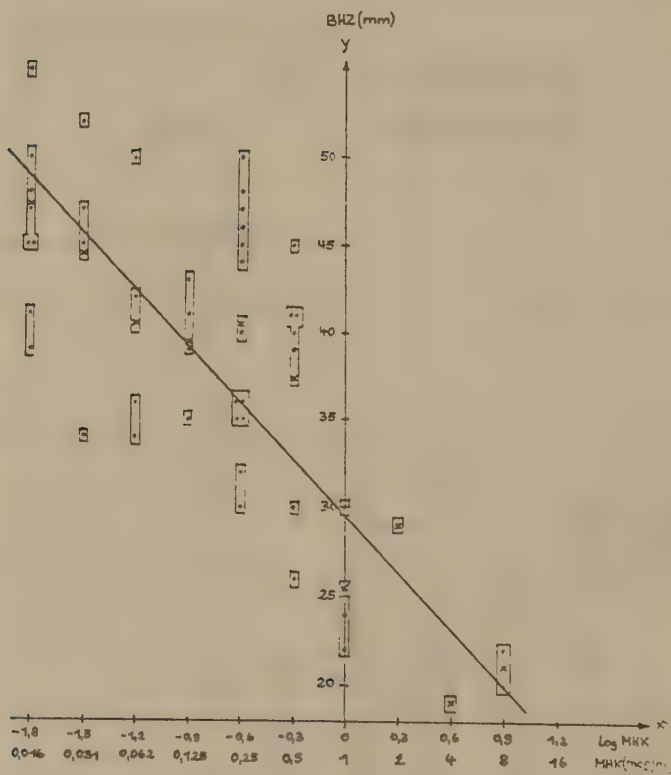


Regressionsgerade: $\overline{mm}^* = a_0 + a_1 \log MHK$

<u>Parameter</u>	:	a_0	a_1	r	s	n	n^*
		9,75	6,47	0,92	1,99	75	7

Regressionsgerade von: Bay b 5097 (Clotrimazol)

bei: Candida-Arten

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5 mcgRegressionsgerade: $\overline{mm}^* = a_0 + a_1 \log MHK$

Parameter :

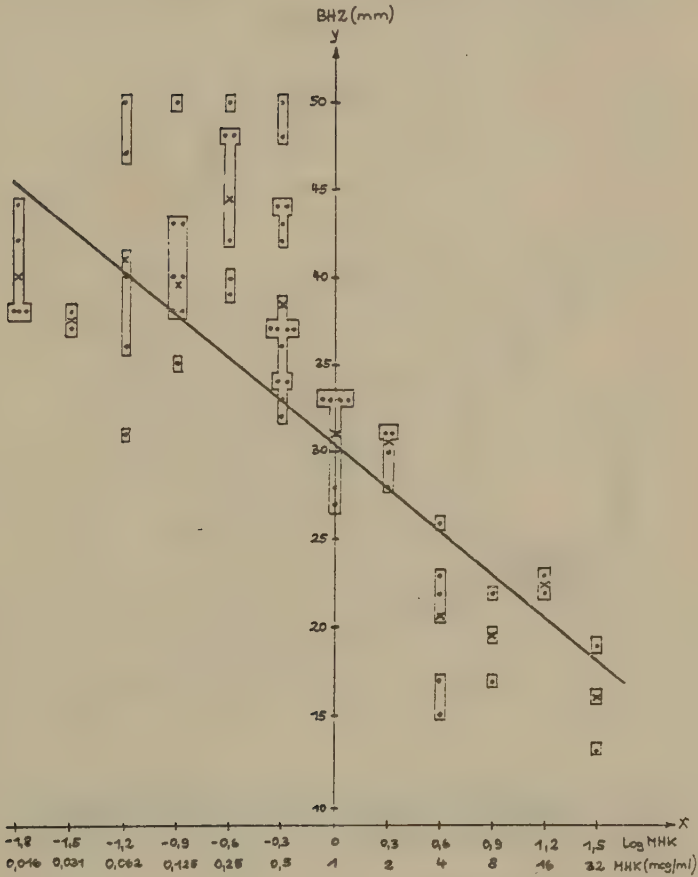
a_0	a_1	r	s	n	n^*
29,67	-10,42	0,95	338	49	10

Abb. 3

Regressionsgerade von: Econazol

bei: Candida-Arten

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



Regressionsgerade : $\overline{mm}^*_{\bar{x}} = a_0 + a_1 \log \text{MHK}$

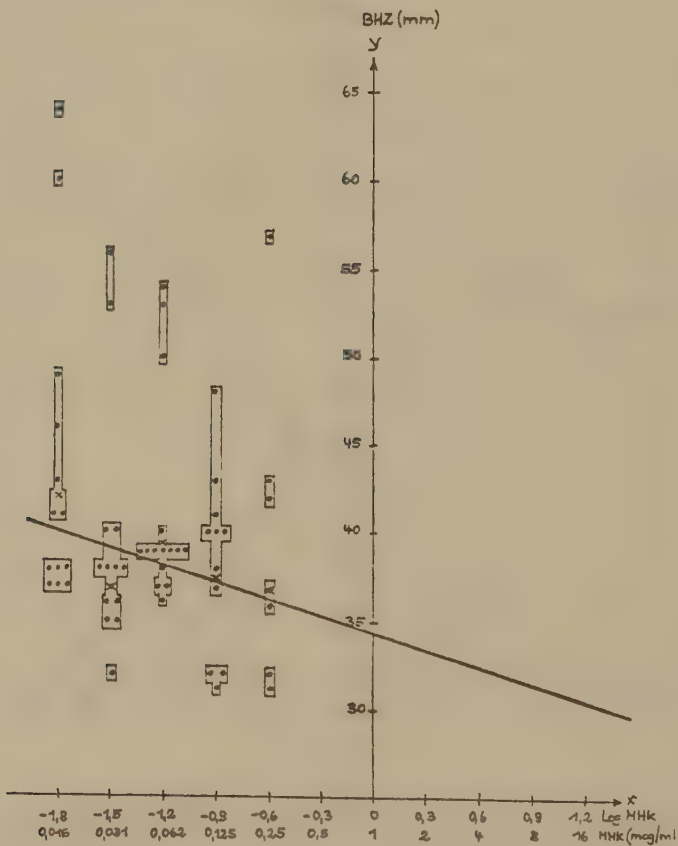
Parameter : a_0 a_1 r s n n^*

39,50 -8,06 0,89 4,71 63 12

Abb. 4

Regressionsgerade von : 5-Fluorcytosin
bei : Candida - Arten

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 1 mcg



Regressionsgerade : $\overline{mm} = a_0 + a_1 \log \text{MHK}$

Parameter :

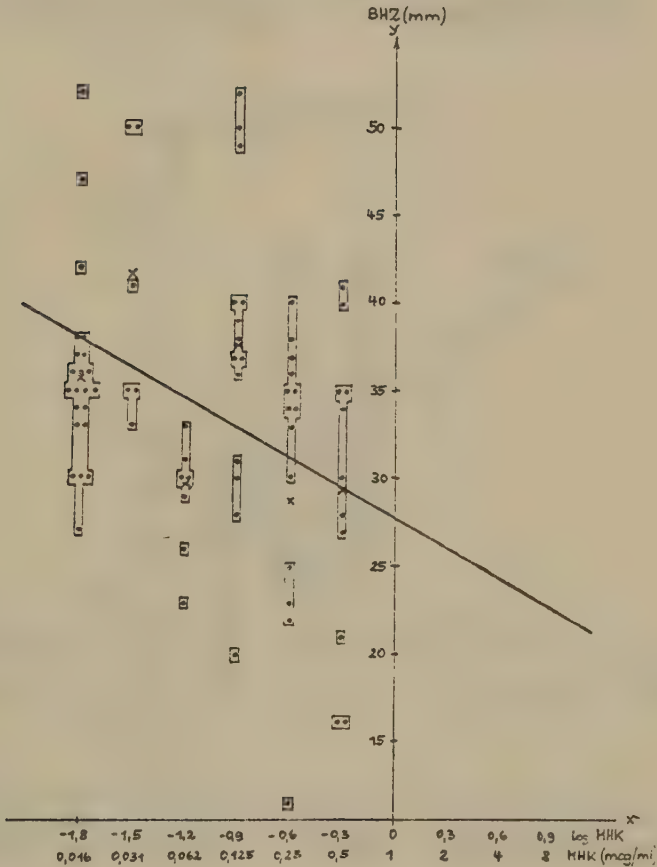
a_0	a_1	r	s	n	n^*
24,49	-3,33	0,71	1,83	50	5

Abb. 5

Regressionsgerade von : Miconazol

bei : Candida-Arten

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



Regressionsgerade : $\overline{mm}^* x = a_0 + a_1 \log MHK$

Parameter

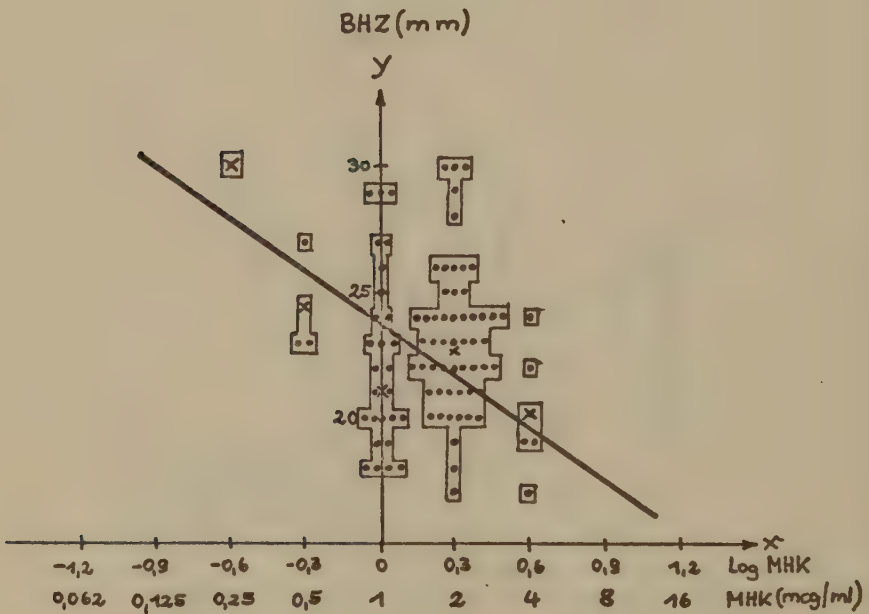
	a_0	a_1	r	s	n	n^*
	27,65	-5,74	0,64	4,32	75	6

Abb 6

Regressionsgerade von: Nystatin

bei: Candida-Arten

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



Regressionsgerade: $\overline{mm}^* = a_0 + a_1 \log \text{MHK}$

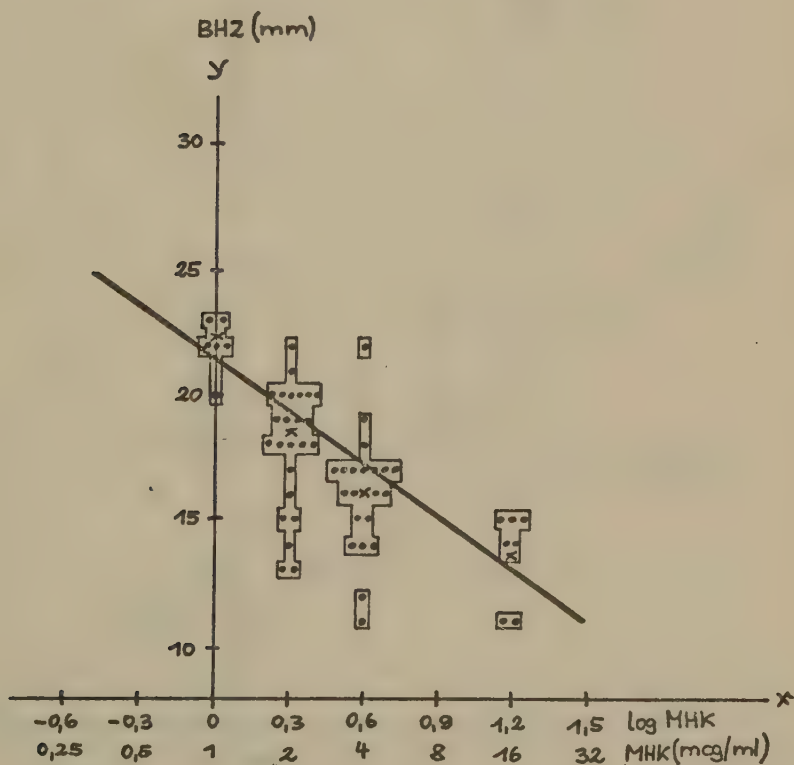
<u>Parameter</u>	a_0	a_1	r	s	n	n^*
	23,86	-7,11	0,90	1,86	92	5

Abb. 7

Regressionsgerade von: Pimaricin

bei: Candida-Arten

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



Regressionsgerade: $\overline{mm}^* \varnothing = a_0 + a_1 \log \text{MHK}$

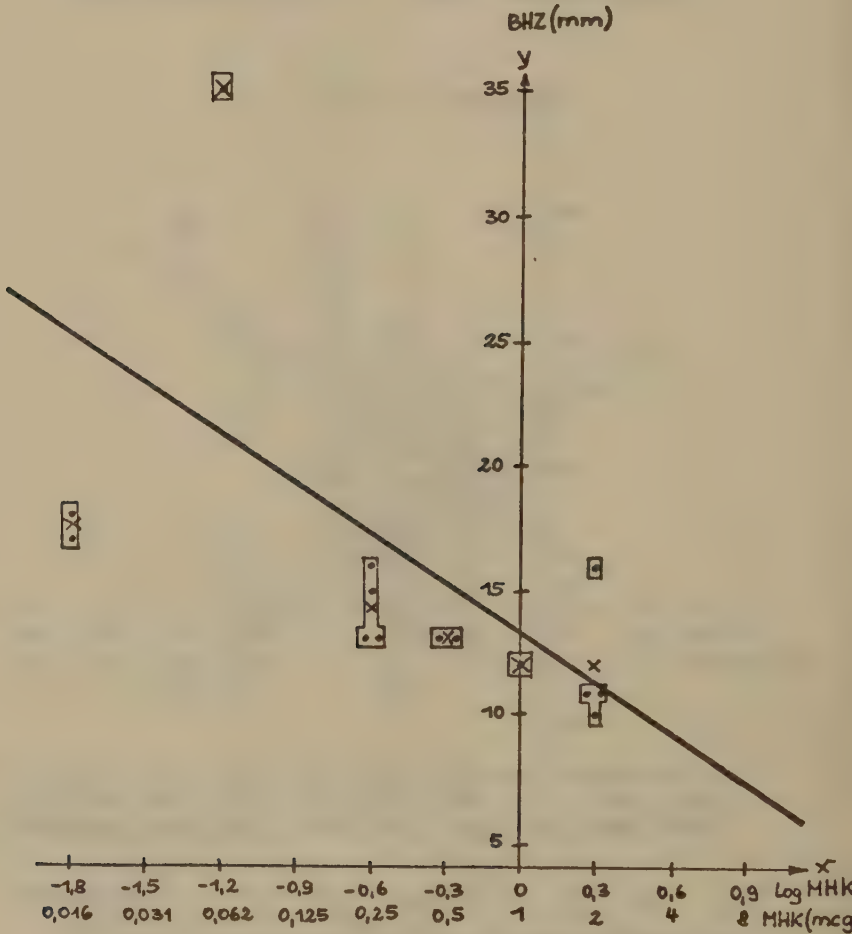
<u>Parameter</u>	:	a_0	a_1	r	s	n	n^*
		21,31	-7,05	0,96	1,31	58	4

Abb. 8

Regressionsgerade von: Amphotericin B

bei: Dermatophyten-Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



Regressionsgerade : $\overline{mm}^* = a_0 + a_1 \log \text{MHK}$

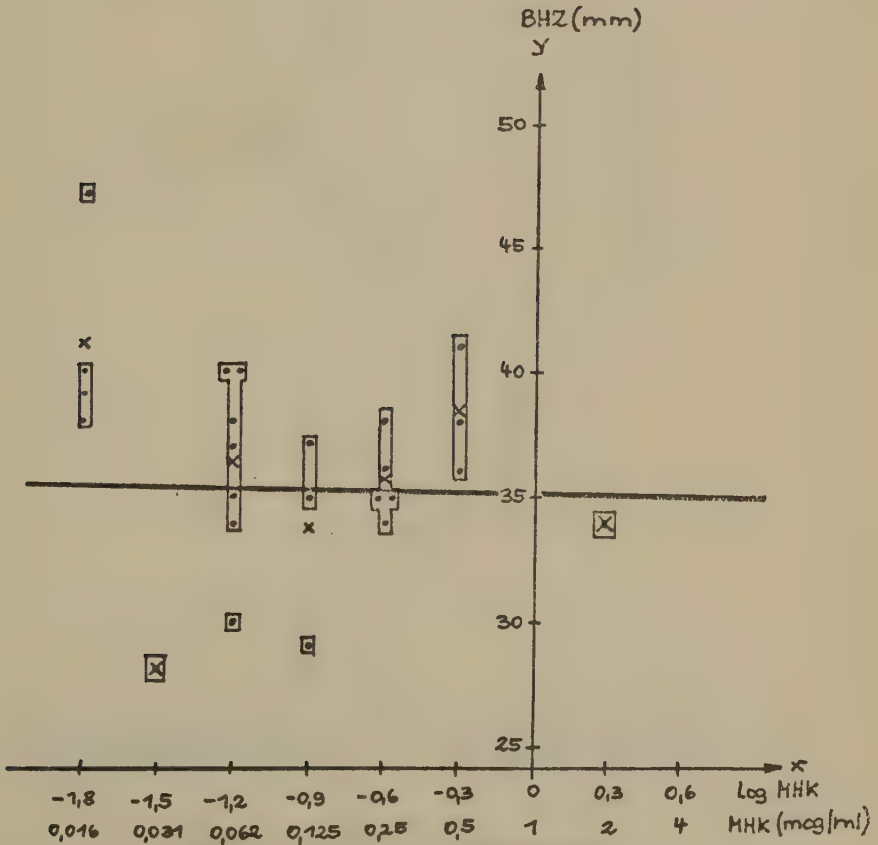
Parameter	a_0	a_1	r	s	n	n^*
	13,32	-6,6	0,58	8,11	14	6

Abb. 9

Regressionsgerade von: BAY b 5097 (Clotrimazol)

bei : Dermatophyten- Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5 mcg



Regressionsgerade: $\overline{mm}^* \varnothing = a_0 + a_1 \text{ Log MHK}$

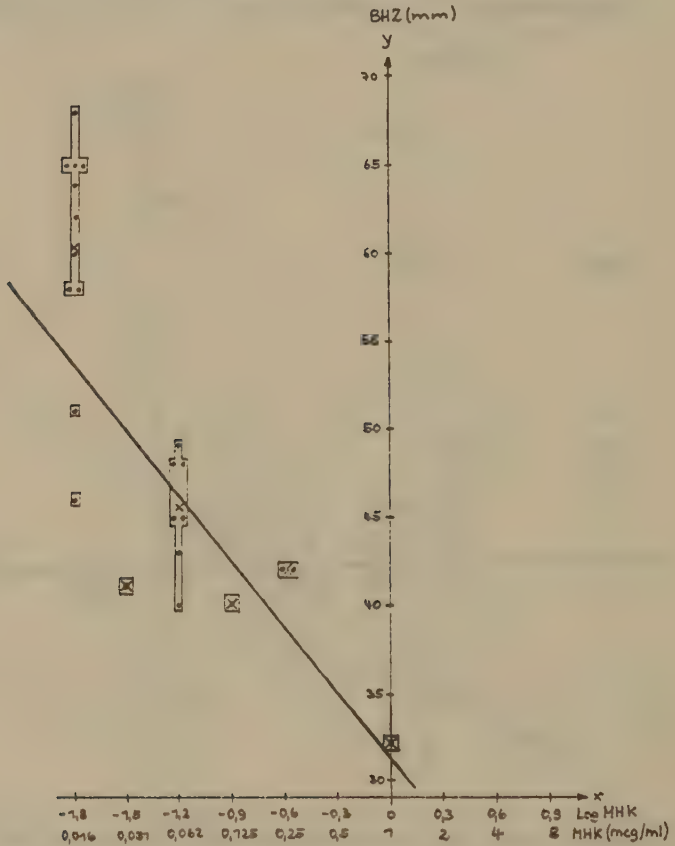
<u>Parameter</u>	a_0	a_1	r	s	n	n^*
	35,10	-0,2	<0,1	4,47	24	7

Abb. 10

Regressionsgerade von : Econazol

bei : Dermatophyten-Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



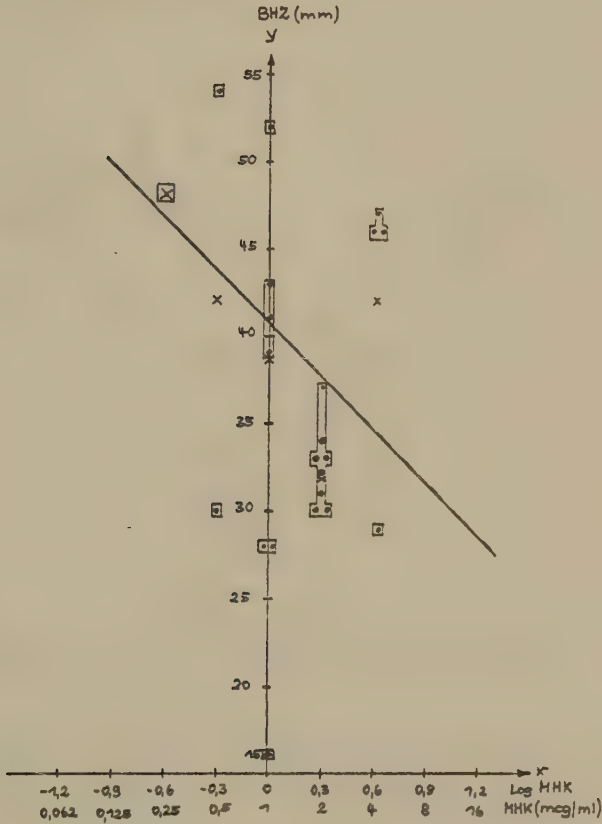
Regressionsgerade: $mm^*B^* = a_0 + a_1 \text{ Log MHK}$

Parameter	a_0	a_1	r	s	n	n*
	31,22	-12,50	0,81	6,51	23	6

Abb. 11

Regressionsgerade von: Griseofulvin
bei: Dermatophyten-Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5 mcg



Regressionsgerade: $\overline{mm}^* \beta = a_0 + a_1 \log MHK$

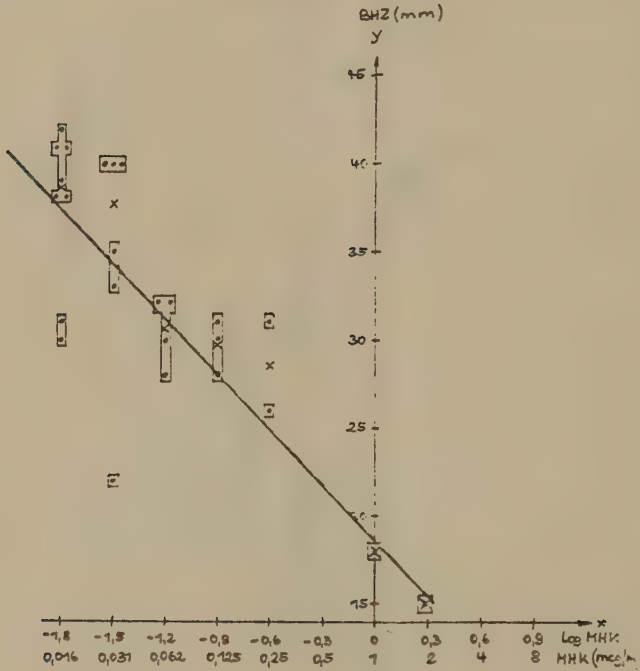
Parameter	a_0	a_1	r	s	n	n [*]
	40.7	-7.32	0.6	5.46	24	5

Abb. 12

Regressionsgerade von: Miconazol

bei: Dermatophyten-Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



Regressionsgerade : $\overline{mm} \cdot x = a_0 + a_1 \cdot \text{Log MHK}$

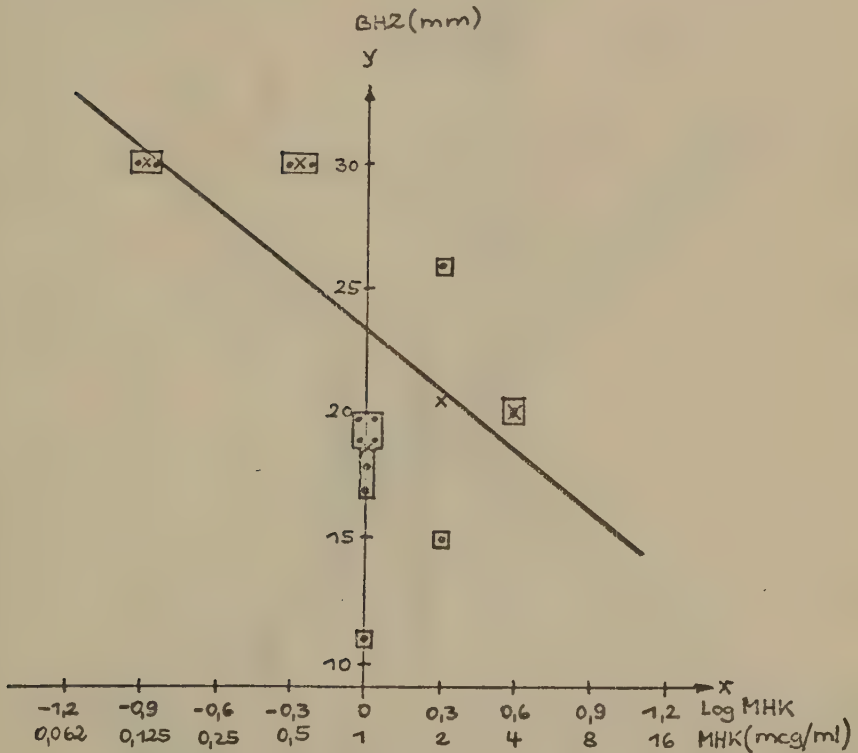
<u>Parameter</u>	a_0	a_1	r	s	n	n^*
	18,56	-11,3	0,97	2,08	25	7

Abb. 13

Regressionsgerade von: Nystatin

bei: Dermatophyten-Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



Regressionsgerade: $\text{mm}^* \varnothing = a_0 + a_1 \text{ Log MHK}$

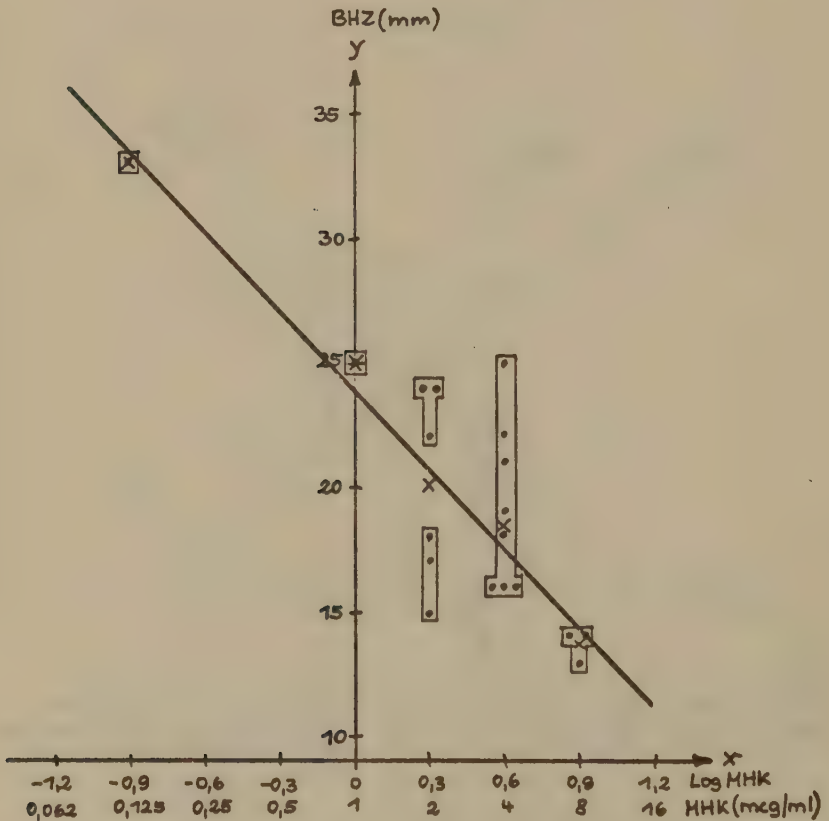
<u>Parameter</u>	: a_0	a_1	r	s	n	n^*
	23,38	-8,0	0,82	3,70	14	5

Abb. 14

Regressionsgerade von: Pimaricin

bei: Dermatophyten-Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



Regressionsgerade: $\overline{mm}^* \varnothing = a_0 + a_1 \text{ Log MHK}$

<u>Parameter</u>	:	a_0	a_1	r	s	n	n^*
		23,90	-10,6	0,99	0,99	19	5

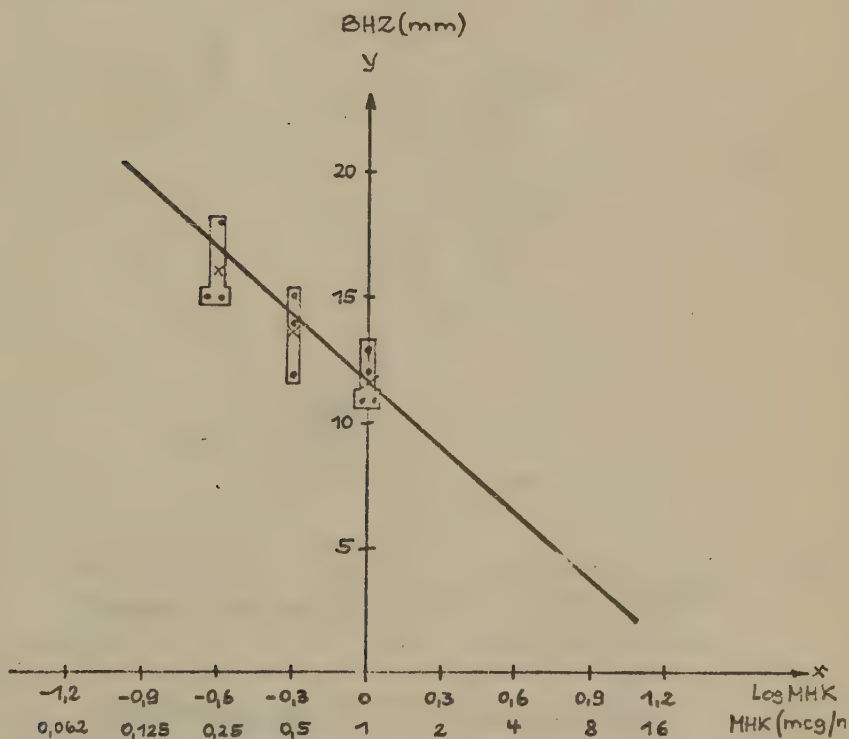
Regressionsgerade von: Amphotericin B

bei: Schimmelpilzen,

Aspergillus- und Penicillium-Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen

: 5 mcg



Regressionsgerade: $\overline{mm}^* = a_0 + a_1 \cdot \text{Log MHK}$

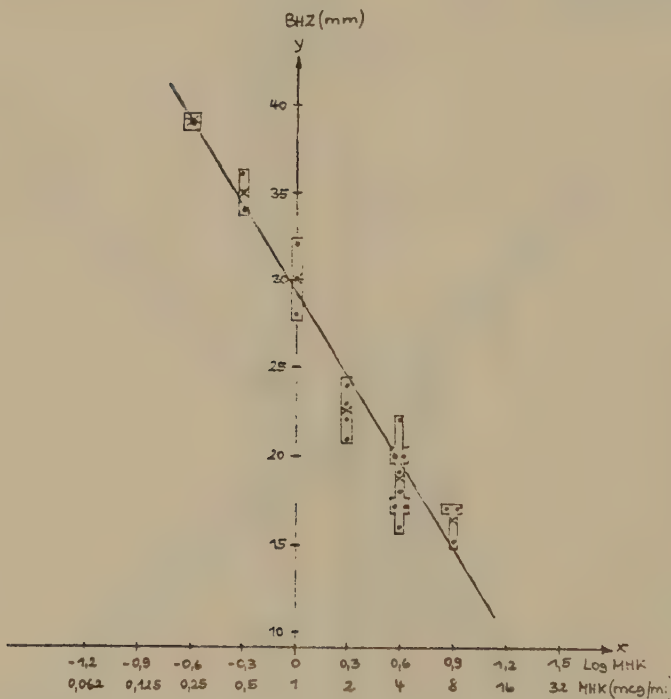
<u>Parameter</u>	:	a_0	a_1	r	s	n	n^*
	:	11,68	-7,08	0,99	0,17	10	3

Regressionsgerade von: BAY b 5097 (Clotrimazol)

bei: Schimmelpilzen,

Aspergillus- und Penicillium-Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5 mcg



Regressionsgerade : $\overline{mm}^* \cdot \log = a_0 + a_1 \log \text{MHK}$

Parameter :

a_0	a_1	r	s	n	n^*
29.33	-16.12	0.89	3.34	21	6

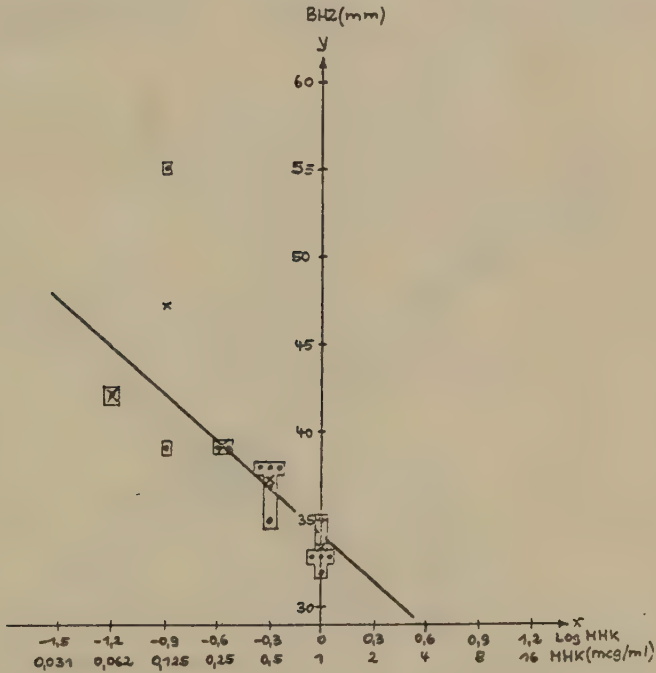
Abb.: 17

Regressionsgerade von : Econazol

bei : Schimmelpilzen,

Aspergillus-und Penicillium-Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



Regressionsgerade: $\overline{mm}^* = a_0 + a_1 \log MHK$

<u>Parameter</u>	a_0	a_1	r	s	n	n^*
	39,24	-9,03	0,83	3,32	15	5

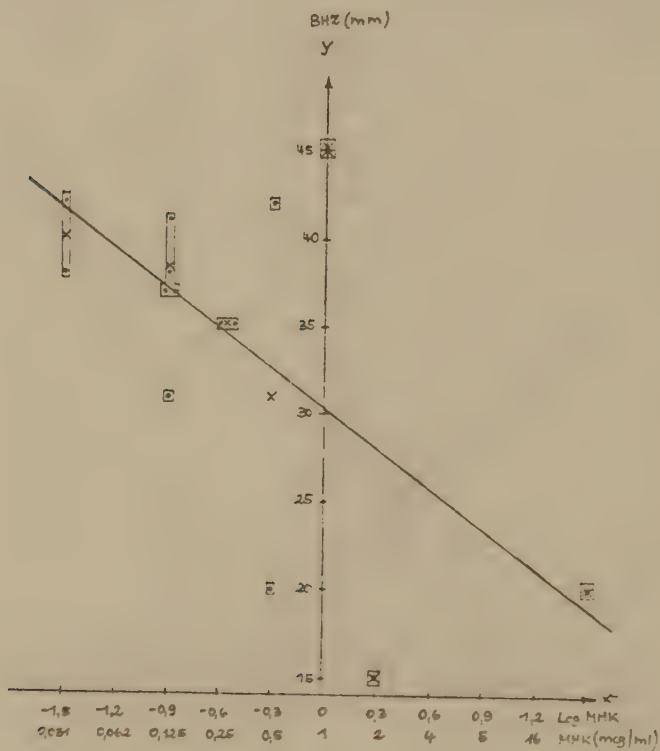
Regressionsgerade von: 5-Fluorcytosin

bei: Schimmelpilzen,

Aspergillus- und Penicillium-Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen

1 mcg

Regressionsgerade: $\overline{mm}^* = a_0 + a_1 \log \text{MHK}$

Parameter

a_0	a_1	r	s	n	n^*
30,4	-7,57	0,67	2,87	14	7

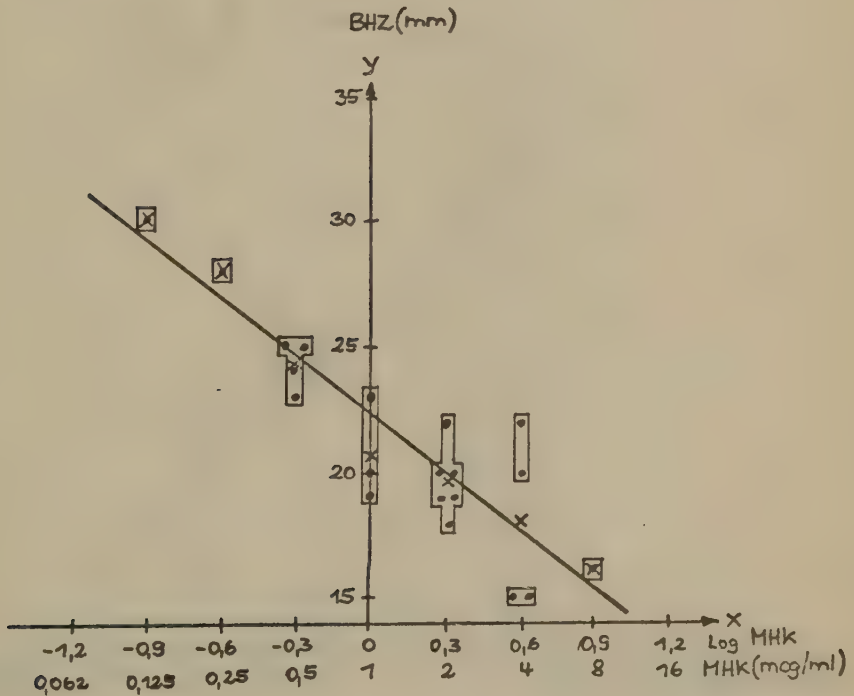
Abb.: 19

Regressionsgerade von: Miconazol

bei: Schimmelpilzen,

Aspergillus- und Penicillium- Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen : 5mcg



Regressionsgerade: $\overline{mm} * \varnothing = a_0 + a_1 \text{ Log MHK}$

<u>Parameter</u>	a_0	a_1	r	s	n	n^*
	22,37	-7,92	0,98	0,99	20	7

Abb.: 20

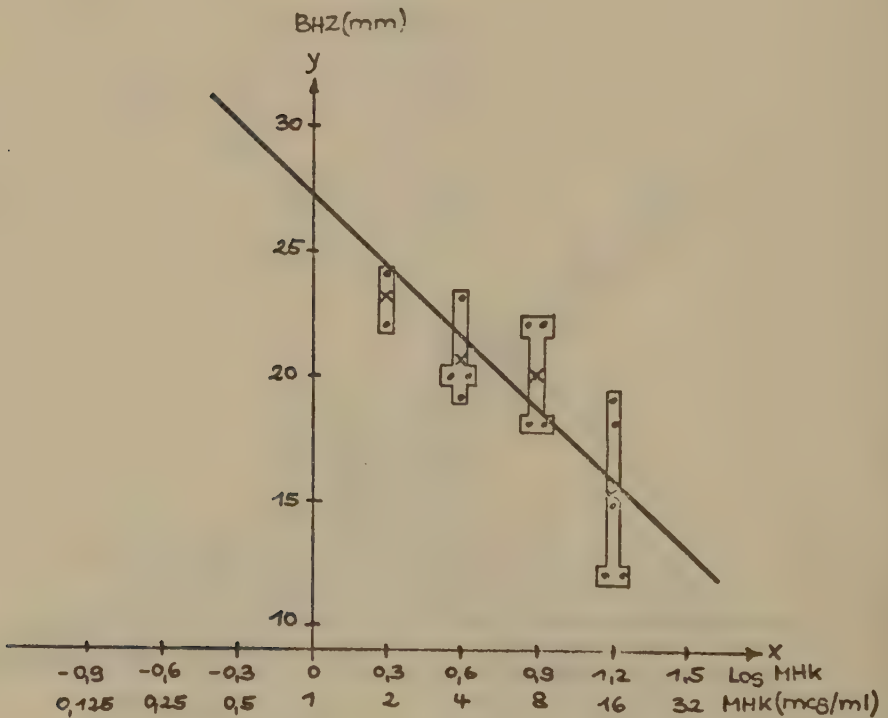
Regressionsgerade von: Nystatin

bei : Schimmelpilzen,

Aspergillus-und Penicillium- Spezies

Wirkstoffmenge pro
Testblättchen

: 5mcg



Regressionsgerade: $\overline{mm}^* \varnothing = a_0 + a_1 \text{ Log MHK}$

<u>Parameter</u>	a_0	a_1	r	s	n	n^*
	27,06	-9,53	0,96	1,35	17	5

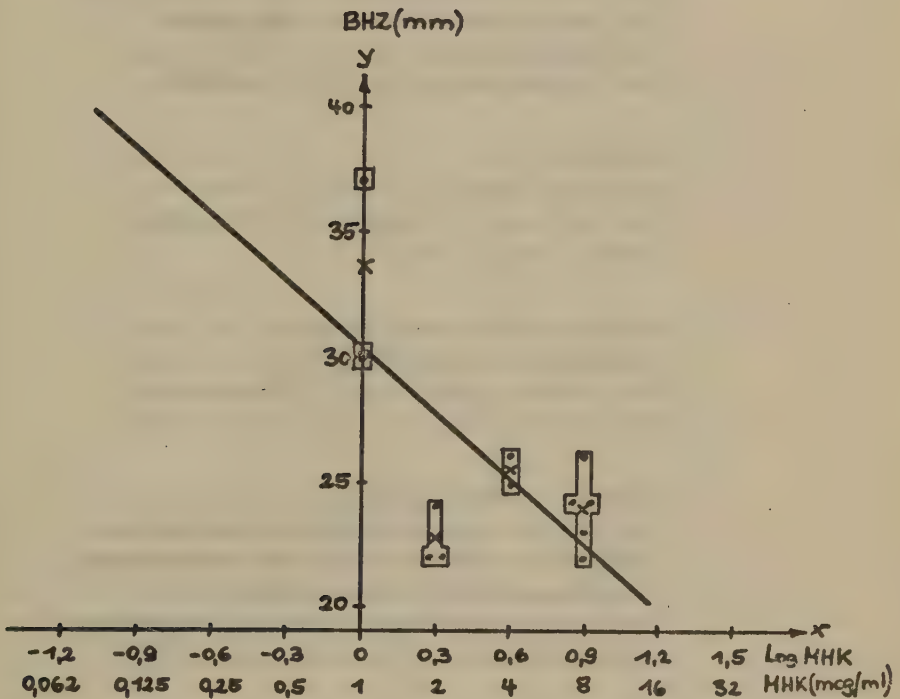
Abb.: 21

Regressionsgerade von: Pimaricin

bei: Schimmelpilzen,

Aspergillus- und Penicillium-Spezies

Wirkstoffmenge pro : 5 mcg
Testblättchen



Regressionsgerade : $\overline{mm} * \varnothing = a_0 + a_1 \log MHK$

Parameter	a_0	a_1	r	s	n	n^*
	30,3	-8,75	0,69	4,32	12	4

9. Literaturverzeichnis

- 1.) Bartmann, K.; Plempel, M.:
Neue Testmethoden in der Mykologie,
Münch.med.Wschr. 118, Suppl.1, 6 - 11 (1976).
- 2.) Drouhet, E.;
Action de la Nystatin in vitro et in vivo sur
Candida albicans et autres champignons
levuriformes,
Ann.Inst.Pasteur 88, 298 - 313 (1955).
- 3.) Drouhet, E.:
Antifungal Agents,
in: Antibiotic Chemother. 25, 253 - 288,
Karger, Basel (1978).
- 4.) Ericsson, H.M.; Sherris, J.C.:
Antibiotic sensitivity testing,
Acta path.microbiol.scand. 217, Suppl. 13,
1 - 90 (1971).
- 5.) Götz, H.; Sturde, H.-C.:
Die Häufigkeit der Pilzkrankungen bei ver-
schiedenen Berufen, insbesondere bei Soldaten,
in: Heinke, E. und Schaller, K.F.:
Mykologische Fortbildung, 67 - 76, Schwarzeck-
Verlag, München (1973).
- 6.) Götz, H.:
Die Pilzkrankungen der Haut durch Dermatophyten,
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrank-
heiten. Ergänzungsband IV/3, 219 - 231,
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg,
(1962).

- 7.) Hatala, M.:
Miconazole in Systemic Candidosis,
Proc.roy.Soc.Med. 70, Suppl.1, 20 - 23 (1977).
- 8.) Negroni, R. et al.:
Results of Miconazole-Therapy in Twenty-eight
Patients with Paracoccidioidomycosis,
Proc.roy.Soc.Med. 70, Suppl.1, 24 - 28 (1977).
- 9.) Otten, H.; Plempel, M.; Siegenthaler, W.:
Antibiotika - Fibel, 4.Aufl. S. 19,
G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1975).
- 10.) Scholer, H.:
Antimykotikum 5-Fluorcytosin,
Mykosen 13, 179 (1970).
- 11.) Symoens, J.:
Clinical and Experimental Evidence on
Miconazole for the Treatment of Systemic
Mycoses,
Proc.roy.Soc.Med. 70, Suppl.1, 4 - 8 (1977).
- 12.) Wahlig, H.; Hameister, W.; Naumann, P.;
Linzenmeier, G.; Neussel, H.:
Zur Korrelation von Agardiffusions- und
Reihenverdünnungstests. Darstellung der
Regressionsgeraden für Gentamicin,
Int.J.Clin.Pharmacol. 7, 4, 328 - 339 (1973).

Zum Schluß dieser Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, dem Direktor der Hautklinik des Ferdinand-Sauerbruch-Klinikum in Wuppertal, Herrn Prof. Dr. Harald Oberste-Lehn, für mancherlei Anregung und freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas herzlich zu danken.

Ebenfalls möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. Manfred Plempel, Forschungszentrum der Farbenfabriken Bayer in Wuppertal, Dank sagen, daß ich unter seiner Anleitung in die Methodik eingeführt wurde und in seinem Institut die Untersuchungen durchführen durfte.

Ferner danke ich der med. techn. Assistentin Frä. Lummerzheim.

Meinem lieben Mann danke ich für die fachliche Beratung und Hinweise zur Lösung statistischer Probleme.

Lebenslauf

Am 30. 7. 1947 wurde ich, Christa Strehl-Petersen, als Kind der Eheleute Rudolf Petersen, Oberstleutnant a.D., und Johanna Petersen geb. Haury, Hausfrau, in Bad Reichenhall geboren.

Seit meiner Heirat am 31. 8. 1973 mit August Strehl, Lehrer, trage ich den Namen Strehl-Petersen.

Beruflicher Werdegang:

1954 - 1958 Volksschulbesuch in Breisach

1958 - 1966 Gymnasiumsbesuch mit abschließender Reifeprüfung am Goethe-Gymnasium in Freiburg
(Oktober 1966)

Wintersemester 1966/67 Biologiestudium in Freiburg

Sommersemester 1967 - Sommersemester 1973 Medizinstudium in Freiburg und Kiel;

Beendigung des Studiums mit dem Staatsexamen (8. 5. 1973) in Kiel.

Anschließend folgten die Med.-Assistentenzeiten:

15. 5. 1973 - 31. 8. 1973 Orthopädische Univ.-Klinik Kiel

1. 9. 1973 - 31. 1. 1974 Innere Abteilung des Kreiskrankenhauses Plön

1. 2. 1974 - 30. 5. 1974 Chirurgische Abteilung des Kreiskrankenhauses Plön

Bevor ich am 1. 11. 1974 mit der Weiterbildung zum Hautfacharzt in der Hautklinik des Städt. Ferdinand-Sauerbruch-Klinikums in Wuppertal-Elberfeld unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Oberste-Lehn begann, vertrat ich verschiedene niedergelassene Allgemeinpraktiker (Lütjenburg und Montabaur).

Facharztanerkennung als Hautärztin (November 1977).

Am 1. 10. 1978 gründete ich eine Praxis und ließ mich als Ärztin für Hautkrankheiten und Allergologie in Wuppertal nieder.

